

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Onglyza 2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Onglyza 5 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Onglyza 2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi tabletti sisältää 2,5 mg saksagliptiinia (hydrokloridina).

Onglyza 5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi tabletti sisältää 5 mg saksagliptiinia (hydrokloridina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 99 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti)

Onglyza 2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Onglyza 2,5 mg on vaaleankeltainen, kaksoiskupera, pyöreä kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on sinisellä musteella tehty merkintä "2.5" ja toisella puolella merkintä "4214".

Onglyza 5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Onglyza 5 mg on vaaleanpunainen, kaksoiskupera, pyöreä kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on sinisellä musteella tehty merkintä "5" ja toisella puolella merkintä "4215".

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Onglyza on tarkoitettu tyypin 2 diabetesta sairastaville aikuisille ruokavaliohoidon ja liikunnan lisäksi parantamaan glukoositasapainoa:

- monoterapiana kun metformiinin käyttöä ei voida pitää tarkoituksenmukaisena intoleranssin tai vasta-aiheiden vuoksi
- yhdistelmänä muiden diabeteksen hoitoon käytettyjen lääkevalmisteiden kanssa (insuliini mukaan lukien), kun näillä ei saavuteta riittävää glukoositasapainoa (ks. kohdat 4.4, 4.5 ja 5.1 eri yhdistelmistä saatavilla olevat tiedot).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Onglyzan suositeltava annos on 5 mg kerran päivässä. Kun Onglyzaa käytetään yhdessä insuliinin tai sulfonyyliurean kanssa, insuliinin tai sulfonyyliurean annosta saatetaan joutua pienentämään hypoglykemiariskin vähentämiseksi (ks. kohta 4.4).

Saksagliptiinin tehoa ja turvallisuutta kolmoishoidossa yhdessä joko metformiinin ja tiatsolidiiniidionin kanssa ei ole osoitettu.

Erityisryhmät

Iäkkäät (≥ 65-vuotiaat)

Annosta ei tarvitse muuttaa pelkän iän vuoksi (ks. myös kohdat 5.1 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen sovittamisesta lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (GFR-arvo on ≥ 45 ml/min) sairastaville potilaille ei ole annettu suosituksia.

Annos tulee pienentää 2,5 mg:aan kerran vuorokaudessa hoidettaessa potilaita, joilla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR-arvo on < 45 ml/min) tai vaikea munuaisten vajaatoiminta.

Onglyza-valmistetta ei suositella hemodialyysihoidoa saaville potilaille, joilla on loppuvaiheessa oleva munuaisten vajaatoiminta (end-stage renal disease, ESRD) (ks. kohta 4.4).

Koska annos tulee rajoittaa 2,5 mg:aan heikentyneen munuaistoiminnan vuoksi, munuaistoiminnan arviointia suositellaan ennen hoidon aloittamista, ja se tulee, rutiinihoidon tavoin, tehdä säännöllisesti myös tämän jälkeen (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoiminta sairastaville potilaille annosta ei tarvitse sovittaa (ks. kohta 5.2). Saksagliptiinia tulee käyttää varoen, jos potilaalla on keskivaikea maksan vajaatoiminta, eikä sitä suositella käytettäväksi, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Onglyza-valmisteen tehoa 10 – < 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tästä syystä saksagliptiinihoitoa ei suositella lapsille eikä nuorille. Saatavissa oleva tieto on kuvattu kohdissa 5.1 ja 5.2. Onglyza-valmistetta ei ole tutkittu alle 10-vuotiailla lapsilla.

Antotapa

Tabletit voidaan ottaa aterian yhteydessä tai ilman mihin aikaan päivästä tahansa. Tabletteja ei saa jakaa tai halkaista.

Jos potilas unohtaa ottaa annoksen, tulee se ottaa heti muistettaessa. Kaksinkertaista annosta ei tule ottaa saman vuorokauden aikana.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai esitiedoissa on minkä tahansa dipeptidyylipeptidaasi 4:n estäjän (DPP-4-estäjän) aiheuttama vakava yliherkkyysreaktio, kuten anafylaktinen reaktio, anafylaktinen sokki tai angioedeema (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Onglyzaa ei tule käyttää tyypin 1 diabetesta tai diabeettista ketoasidoosia sairastavien hoitoon.

Onglyza ei korvaa insuliinihoitoa insuliinia tarvitsevilla potilailla.

Akuutti haimatulehdus

DPP4:n estäjien käyttöön on liittynyt akuutin haimatulehduksen riski. Potilaalle on kerrottava akuutin haimatulehduksen tyypillisistä oireista, kuten pitkittyneestä voimakkaasta vatsakivusta. Jos epäillään haimatulehdusta, Onglyzan käyttö on keskeytettävä. Jos akuutti haimatulehdusdiagnoosi varmistuu, Onglyza-hoitoa ei pidä aloittaa uudelleen. Varovaisuutta on noudatettava, kun hoidetaan potilaita, joilla on aiemmin ollut haimatulehdus.

Saksagliptiinin myyntiintulon jälkeen spontaaneissa haittavaikutusraporteissa on ilmoitettu akuuttia haimatulehdusta.

Munuaisten vajaatoiminta

Suosittelun annos on 2,5 mg kerran päivässä potilaille, joiden GFR-arvo on < 45 ml/min. Saksagliptiinia ei suositella hemodialyysihoitoa saaville potilaille, joilla on loppuvaiheessa oleva munuaissairaus (ESRD). Munuaistoiminnan arviointia suositellaan ennen Onglyza-hoidon aloittamista, ja se tulee, rutiinihoidon tavoin, tehdä säännöllisesti myös tämän jälkeen (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Saksagliptiinia tulee käyttää varoen, jos potilaalla on keskivaikea maksan vajaatoiminta, eikä sitä suositella käytettäväksi, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Samanaikainen käyttö tunnetusti hypoglykemiaa aiheuttavien lääkevalmisteiden kanssa

Sulfonyyliurea-aineiden ja insuliinin tiedetään aiheuttavan hypoglykemiaa. Siksi saattaa olla tarpeen pienentää sulfonyyliurean tai insuliinin annosta hypoglykemian riskin alentamiseksi silloin, kun lääkettä käytetään samanaikaisesti Onglyzan kanssa.

Yliherkkyysoireet

Onglyzaa ei saa käyttää, jos potilaalla on ollut vakava yliherkkyysoire dipeptidyylipeptidaasi 4:n (DPP4) estäjien käytön yhteydessä (ks. kohta 4.3).

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen spontaaneissa raporteissa ja kliinisissä tutkimuksissa on ilmoitettu seuraavia saksagliptiinin käyttöön liittyneitä haittavaikutuksia: vakavat yliherkkyysoireet, kuten anafylaktiset reaktiot, anafylaktinen sokki ja angioedeema. Jos saksagliptiinin epäillään aiheuttaneen vakavan yliherkkyysoireen, Onglyza-hoito on lopetettava, tapahtuman muut mahdolliset syyt on selvitettävä ja on aloitettava jokin muu diabeteshoito (ks. kohta 4.8).

Ihosairaudet

Prekliinisissä toksisuustutkimuksissa on raportoitu apinoiden raajoissa esiintyneen haavaisia ja nekroottisia iholeesioita (ks. kohta 5.3). Iholeesioiden esiintyvyyden kasvua ei havaittu kliinisissä tutkimuksissa. DPP4:n estäjäryhmän lääkeaineiden käytön yhteydessä on niiden markkinoille tulon jälkeen raportoitu esiintyneen ihottumaa. Ihottumaa on todettu myös Onglyzan haittavaikutuksena (ks. kohta 4.8). Siksi ihomuutosten, kuten rakkuloiden, haavaumien tai ihottuman seuranta suositellaan, kuten diabeetikkojen rutiinihoitoon kuuluu.

Rakkulainen pemfigoidi

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen DPP-4:n estäjiä, mukaan lukien saksagliptiinia, saaneilla potilailla on ilmoitettu sairaalahoitoa vaatinutta rakkulaista pemfigoidia. Ilmoitetuissa tapauksissa potilaat saivat tavallisesti vasteen paikalliseen tai systeemiseen immunosuppressiiviseen hoitoon ja DPP-4:n estäjän käytön lopettamiseen. Jos potilaalle kehittyy saksagliptiinin käytön aikana rakkuloita tai haavaumia ja hänellä epäillään rakkulaista pemfigoidia, tämän lääkevalmisteen käyttö on lopetettava ja on harkittava lähetettä ihotautilääkärille diagnoosia ja asianmukaista hoitoa varten (ks. kohta 4.8).

Sydämen vajaatoiminta

Kokemusta NYHA-luokkien III–IV potilaiden hoidosta on edelleen vähän. SAVOR-tutkimuksessa sairaalajaksojen lukumäärä sydämen vajaatoiminnan vuoksi suureni hieman saksagliptiinihoitoryhmässä lumelääkkeeseen verrattuna, vaikka syy-yhteyttä ei ole osoitettu (ks. kohta 5.1). Tarkemmassa analyysissä ei todettu vaikutuseroja NYHA-luokissa. Varovaisuutta on noudatettava, jos Onglyza-valmistetta käytetään potilaille, joilla tiedetään olevan riskitekijöitä, jotka voivat johtaa sairaalahoitoon sydämen vajaatoiminnan vuoksi, kuten aiemmin todettu sydämen vajaatoiminta tai keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta. Potilaille on kerrottava sydämen vajaatoiminnan tyypillisistä oireista ja potilaita on kehoitettava ilmoittamaan näistä oireista välittömästi.

Nivelkipu

Nivelkipua, joka voi olla vaikea-asteista, on ilmoitettu myyntiluvan myöntämisen jälkeisissä DPP-4:n estäjiä koskevissa raporteissa (ks. kohta 4.8). Potilaiden oireet lievenivät lääkehoidon keskeyttämisen jälkeen ja osalla potilaista oireet uusiutuivat, kun hoito aloitettiin uudelleen samalla tai muulla DPP-4:n estäjällä. Oireet voivat ilmaantua nopeasti lääkehoidon aloittamisen jälkeen tai vasta pitkän hoitjakson jälkeen. Jos potilaalla ilmenee vaikeaa nivelkipua, lääkehoidon keskeyttämistä on harkittava yksilöllisesti.

Immunosuppressiiviset potilaat

Immunosuppressiivisia potilaita, kuten potilaita, joille on tehty elinsiirto, tai potilaita, joilla on todettu HIV:n aiheuttama immuunikato, ei ole tutkittu Onglyzan kliinisessä tutkimusohjelmassa. Täten saksagliptiinin teho- ja turvallisuusprofiilia näitä potilaita hoidettaessa ei ole selvitetty.

Käyttö voimakkaiden CYP3A4:n indusoidijien kanssa

Voimakkaiden CYP3A4:n indusoidijien, kuten karbamatsepiinin, deksametasonin, fenobarbitaalin, fenytoiinin tai rifampisiinin, samanaikainen käyttö voi heikentää Onglyzan glukoosipitoisuutta alentavaa tehoa (ks. kohta 4.5).

Laktoosi

Tabletit sisältävät laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia alle 1 mmol (23 mg) per annos, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Alla mainitut kliiniset tutkimustiedot viittaavat siihen, että kliinisesti merkitsevien yhteisvaikutusten riski samanaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden kanssa on pieni.

Saksagliptiinin metabolia on ensisijaisesti sytokromi P450 3A4/5 (CYP3A4/5) -välitteinen.

Saksagliptiinin antoa samanaikaisesti muiden CYP3A4/5:tä indusoivien aineiden kuin rifampisiinin (kuten karbamatsepiinin, deksametasonin, fenobarbitaalin ja fenytoiinin) kanssa ei ole tutkittu. Samanaikainen käyttö saattaa kuitenkin pienentää saksagliptiinin pitoisuutta ja suurentaa sen päämetaboliitin pitoisuutta plasmassa. Glukoositasapaino tulisi huolellisesti arvioida, kun saksagliptiinia käytetään samanaikaisesti voimakkaan CYP3A4:n indusoijan kanssa.

Saksagliptiinin samanaikainen anto keskivoimakkaan CYP3A4/5:n estäjän, diltiatseemin, kanssa suurensi saksagliptiinin $C_{\max}$ -arvoa 63 % ja AUC-arvon 2,1-kertaiseksi, ja vastaavat aktiivisen metaboliitin arvot pienenevät 44 % ja 34 %.

Saksagliptiinin samanaikainen anto voimakkaan CYP3A4/5:n estäjän, ketokonatsolin, kanssa suurensi saksagliptiinin $C_{\max}$ -arvoa 62 % ja AUC-arvon 2,5-kertaiseksi, ja vastaavat aktiivisen metaboliitin arvot pienenevät 95 % ja 88 %.

Saksagliptiinin samanaikainen anto voimakkaan CYP3A4/5:n indusoijan, rifampisiinin, kanssa pienensi saksagliptiinin $C_{\max}$ -arvoa 53 % ja AUC-arvoa 76 %. Rifampisiinilla ei ollut vaikutusta aktiivisen metaboliitin altistukseen ja plasman DPP4-aktiivisuuden estoon antovälin aikana (ks. kohta 4.4).

In vitro -tutkimuksissa saksagliptiini ja sen päämetaboliitti eivät estäneet CYP1A2:ta, 2A6:tta, 2B6:tta, 2C8:aa, 2C9:ää, 2C19:ää, 2D6:tta, 2E1:tä tai 3A4:ää eivätkä myöskään indusoineet CYP1A2:ta, 2B6:tta, 2C9:ää tai 3A4:ää. Kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui terveitä henkilöitä, ei saksagliptiinin eikä sen päämetaboliitin farmakokinetiikka muuttunut merkitsevästi metformiinin, glibenklamidin, pioglitatsonin, digoksiinin, simvastatiinin, omepratsolin, antasidien tai famotidiinin vaikutuksesta. Lisäksi saksagliptiini ei merkitsevästi muuttanut metformiinin, glibenklamidin, pioglitatsonin, digoksiinin, simvastatiinin, suun kautta otettavan yhdistelmäehkäisyvalmisteen vaikuttavien aineiden (etinyyliestradiolin ja norgestimaatin), diltiatseemin tai ketokonatsolin farmakokinetiikkaa.

Tupakoinnin, ruokavalion, luontaistuotteiden ja alkoholin käytön vaikutuksia saksagliptiinin farmakokinetiikkaan ei ole erityisesti tutkittu.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Saksagliptiinin käyttöä raskaana olevien naisten hoitoon ei ole tutkittu. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta suurilla annoksilla (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Onglyzaa ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö saksagliptiini ihmisillä äidinmaitoon. Eläinkokeissa on osoitettu saksagliptiinin ja/tai sen metaboliitin erittyvän maitoon. Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois. On päätettävä, lopetetaanko imetys vai pidättäydytäänkö hoidosta, ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Saksagliptiinin vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Suurilla annoksilla havaittiin olevan vaikutuksia uros- ja naarasrottien hedelmällisyyteen. Nämä annokset aiheuttivat ilmeisiä myrkytyksen merkkejä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Onglyza-valmisteella saattaa olla hyvin vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Ajettaessa autoa tai käytettäessä koneita on otettava huomioon, että huimausta on raportoitu ilmenneen saksagliptiinitutkimuksissa. Potilaita pitää myös varoittaa hypoglykemian riskistä, kun Onglyzaa käytetään yhdessä muiden sellaisten diabeteslääkkeiden kanssa, joiden tiedetään aiheuttavan hypoglykemiaa (esim. insuliini, sulfonyyliureat).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia, joita ilmoitettiin ≥ 5 %:lla Onglyzan 5 mg:n annosta saaneilla ja yleisemmin kuin lumelääkettä saaneilla, olivat ylähengitystieinfektiot (7,7 %), virtsatieinfektiot (6,8 %) ja päänsärky (6,5 %).

Kuuteen kaksoissokkoutettuun, kontrolloituun kliiniseen turvallisuus- ja tehotutkimukseen satunnaistettiin 4 148 tyypin 2 diabetesta sairastavaa potilasta, joista 3 021 käytti Onglyzaa. Tutkimuksissa arvioitiin saksagliptiinin vaikutuksia glukoositasapainoon. Satunnaistetuissa, kontrolloiduissa, kaksoissokkoutetuissa kliinisissä tutkimuksissa (joihin sisältyi kokemuksia lääkkeen kehittämisen ajalta ja myyntiluvan myöntämisen jälkeen) Onglyzaa käytti yli 17 000 potilasta, joilla oli tyypin 2 diabetes.

1 681 potilasta, joilla oli tyypin 2 diabetes ja joista 882 käytti Onglyza 5 mg:aa, satunnaistettiin viiteen kaksoissokkoutettuun, lumekontrolloituun kliiniseen turvallisuus- ja tehotutkimukseen, joissa arvioitiin saksagliptiinin vaikutuksia glukoositasapainoon. Näistä tutkimuksista yhdistettyjen tulosten analyysissä haittavaikutuksia ilmeni saksagliptiinin 5 mg:n annosta käyttäneille potilaille saman verran kuin lumelääkettä käyttäneille. Saksagliptiinin 5 mg:n annosta käyttäneet potilaat keskeyttivät hoidon haittavaikutusten vuoksi useammin kuin lumelääkettä käyttäneet potilaat (3,3 % vs. 1,8 %).

Taulukoitu yhteenveto haittavaikutuksista

Taulukossa 1 esitetään ne haittavaikutukset, joita raportoitiin esiintyneen ≥ 5 %:lla saksagliptiinin 5 mg:n annoksella hoidetuista potilaista ja yleisemmin kuin potilailla, jotka saivat lumelääkettä. Taulukossa esitetään myös haittavaikutukset, joita raportoitiin esiintyneen ≥ 2 %:lla saksagliptiinin 5 mg:n annoksella hoidetuista potilaista ja ≥ 1 % useammin saksagliptiinilääkityksen kuin lumelääkityksen aikana. Esitetyt haittavaikutukset saatiin viiden glukoositasapainoa koskevan tutkimuksen ja aloitushoitona käytetyllä metformiinin yhdistelmällä tehdyn aktiivikontrolloidun lisätutkimuksen yhdistetystä analyysistä.

Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokituksen ja absoluuttisen esiintymistiheyden mukaisesti. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) tai tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 1 Kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan myöntämisen jälkeen ilmoitettujen haittavaikutusten esiintyvyys elinjärjestelmäluokituksen mukaisesti

Elinjärjestelmä	Haittavaikutuksen esiintyvyys hoitotavan mukaisesti				
Haittavaikutus					
	Saksagliptiini - monoterapia	Saksagliptiini metformiini n kanssa¹	Saksagliptiini sulfonyyliurean kanssa (glibenklamidi)	Saksagliptiini tiatsolidiinidin kanssa	Saksagliptiini metformiinin ja sulfonyyliurea n yhdistelmän lisälääkkeenä
Infektiot					
Ylempien hengitysteiden infektio	Yleinen	Yleinen	Yleinen	Yleinen	
Virtsatieinfektio	Yleinen	Yleinen	Yleinen	Yleinen	
Gastroenteriitti	Yleinen	Yleinen	Yleinen	Yleinen	
Sinuiitti	Yleinen	Yleinen	Yleinen	Yleinen	
Nenänielun tulehdus		Yleinen ²			
Immuunijärjestelmä					
Yliherkkyysoireet [†]	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen	
Anafylaktiset reaktiot, myös anafylaktinen sokki ^{††}	Harvinainen	Harvinainen	Harvinainen	Harvinainen	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus					
Hypoglykemia			Hyvin yleinen ³		
Dyslipidemia			Melko harvinainen		
Hypertriglyseridemia			Melko harvinainen		
Hermosto					
Heitehuimaus	Yleinen				Yleinen
Päänsärky	Yleinen	Yleinen	Yleinen	Yleinen	
Ruoansulatuselimistö					
Vatsakipu [†]	Yleinen	Yleinen	Yleinen	Yleinen	
Ripuli [†]	Yleinen	Yleinen	Yleinen	Yleinen	
Dyspepsia		Yleinen			
Ilmavaivat					Yleinen
Gastriitti		Yleinen			
Pahoinvointi [†]	Yleinen	Yleinen	Yleinen	Yleinen	
Oksentelu	Yleinen	Yleinen	Yleinen	Yleinen	
Haimatulehdus [†]	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen	
Ummetus [†]	Tuntematon	Tuntematon	Tuntematon	Tuntematon	Tuntematon
Iho ja ihonalainen kudokset					
Ihottuma [†]	Yleinen	Yleinen	Yleinen		
Ihotulehdus [†]	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen	
Kutina [†]	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen	
Nokkosihottuma [†]	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen	

Elinjärjestelmä	Haittavaikutuksen esiintyvyys hoitotavan mukaisesti				
Haittavaikutus					
Angioedeema ^{†‡}	Harvinainen	Harvinainen	Harvinainen	Harvinainen	
Rakkulainen pemfigoidi [†]	Tuntematon	Tuntematon	Tuntematon	Tuntematon	Tuntematon
Luusto, lihakset ja sidekudos					
Nivelkipu [*]		Melko harvinainen			
Lihaskipu ⁵		Yleinen			
Sukupuolielimet ja rinnat					
Erektiohäiriö		Melko harvinainen			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat					
Väsymys	Yleinen		Melko harvinainen		Yleinen
Perifeerinen turvotus				Yleinen	

¹ Sisältää saksagliptiinin metformiinin lisänä sekä suoraan aloitetun yhdistelmähoidon metformiinin kanssa.

² Vain suoraan aloitettu yhdistelmähoito.

³ Ei tilastollisesti merkitsevää eroa verrattuna lumelääkkeeseen. Varmistettujen hypoglykemioiden ilmaantuvuus oli melko harvinaista 5 mg:n Onglyza-annoksen (0,8 %) ja lumelääkkeen (0,7 %) yhteydessä.

⁴ Ripulin ilmaantuvuus oli 4,1 % (36/882) saksagliptiinia 5 mg saaneiden ryhmässä ja 6,1 % (49/799) lumelääkeryhmässä.

⁵ Suoraan metformiinin kanssa aloitetun yhdistelmähoidon yhteydessä lihaskipua ilmoitettiin melko harvoin.

[†] Haittavaikutukset havaittiin myyntiluvan myöntämisen jälkeen toteutetussa seurannassa.

[‡] Ks. kohdat 4.3 ja 4.4.

^{*} Ilmoitettu myös myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä seurannassa (ks. Kohta 4.4).

SAVOR-tutkimuksen tulokset

SAVOR-tutkimukseen osallistui 8 240 potilasta, jotka käyttivät Onglyza 5 mg tai 2,5 mg -valmistetta kerran vuorokaudessa, ja 8 173 potilasta, jotka saivat lumelääkettä. Haittavaikutusten kokonaisilmaantuvuus potilailla, jotka käyttivät Onglyzaa, oli tässä tutkimuksessa yhtä suuri (72,5 %) kuin lumelääkettä saaneilla potilailla (72,2 %).

Vahvistettujen haimatulehdustapausten ilmaantuvuus oli 0,3 % sekä Onglyza- että lumeryhmissä lähtöryhmien mukaisella (ITT) potilasjoukolla.

Yliherkkyyssreaktioiden ilmaantuvuus oli 1,1 % sekä Onglyza- että lumeryhmien potilailla.

Ilmoitettujen hypoglykemia tapausten (jotka kirjattiin päivittäin potilaspäiväkirjoihin) kokonaisilmaantuvuus oli 17,1 % Onglyzaa käyttäneillä potilailla ja 14,8 % lumelääkettä saaneilla potilailla. Niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, joilla ilmoitettiin merkittäviä hoidon aikaisia hypoglykemia tapahtumia (määriteltiin tapahtumana, joka edellytti toisen henkilön apua), oli saksagliptiini-ryhmässä suurempi (2,1 %) kuin lumeryhmässä (1,6 %). Saksagliptiini-ryhmässä havaittiin kaikkien hypoglykemia tapahtumien ja merkittävien hypoglykemia tapahtumien lisääntynyt riski pääasiassa sulfonyyliureaa lähtötilanteessa saaneilla tutkittavilla, mutta ei tutkittavilla, jotka saivat lähtötilanteessa insuliinia tai metformiinia monoterapiana. Kaikkien ja merkittävien hypoglykemia tapahtumien riskin todettiin lisääntyneen pääasiassa tutkittavilla, joiden A1c-arvo oli lähtötilanteessa < 7 %.

0,5 %:lla Onglyza-ryhmän potilaista ja 0,4 %:lla lumeryhmän potilaista ilmoitettiin lymfosyyttimäärän vähenemistä.

Sydämen vajaatoiminnasta johtuvia sairaalajaksoja oli enemmän saksagliptiini-ryhmässä (3,5 %) kuin lumelääkeryhmässä (2,8 %) ja tilastollinen merkitsevyys suosi lumelääkettä [riskisuhde = 1,27; 95 %:n luottamusväli 1,07, 1,51); p = 0,007]. Ks. myös kohta 5.1.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Hypoglykemia

Hypoglykemia haittavaikutukset perustuivat kaikkiin raportoituihin hypoglykemioihin: samanaikaista verensokerin mittausta ei edellytetty.

Kun Onglyzaa käytettiin metformiini- ja sulfonyyliureahoidon lisänä, ilmoitettujen hypoglykemioiden kokonaisilmaantuvuus oli Onglyza-ryhmässä (5 mg) 10,1 % ja lumeryhmässä 6,3 %.

Kun Onglyzaa käytettiin insuliinihoidon lisänä (*joko yhdessä metformiinin kanssa tai ilman*), ilmoitettujen hypoglykemioiden kokonaisilmaantuvuus oli Onglyza-ryhmässä (5 mg) 18,4 % ja lumeryhmässä 19,9 %.

Tutkimukset

Yleisesti ottaen kliinisissä tutkimuksissa poikkeavuuksia laboratoriotuloksissa oli saksagliptiinin 5 mg:n annosta käyttävillä potilailla saman verran kuin lumelääkeryhmässä. Lymfosyyttien absoluuttisen määrän pientä vähenemistä havaittiin. Kun lähtötason absoluuttisen lymfosyyttimäärän keskiarvo oli noin 2 200 solua/mikrolitra, lumekontrolloidussa yhdistetyssä analyysissä havaittiin keskimäärin noin 100 solun/mikrolitra suuruinen aleneminen lumelääkkeeseen verrattuna. Absoluuttisen lymfosyyttimäärän keskiarvo pysyi stabiilina, kun tutkimuslääkettä annettiin päivittäin korkeintaan 102 viikon ajan. Lymfosyyttimäärän vähenemiseen ei liittynyt kliinisesti merkitseviä haittavaikutuksia. Lymfosyyttimäärän vähenemisen kliinistä merkitystä lumelääkkeeseen verrattuna ei tunneta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Onglyzalla ei ollut kliinisesti merkitseviä vaikutuksia QTc-väliin tai sydämen lyöntitiheyteen, kun sitä on käytetty suun kautta otettuna jopa annoksella 400 mg vuorokaudessa 2 viikon ajan (80 kertaa suurempi kuin suositeltava annos). Yliannostustilanteissa asianmukainen tukihoito tulee aloittaa potilaan kliinisen tilan mukaan. Saksagliptiini ja sen päämetaboliitti voidaan poistaa hemodialyysin avulla (23 % annoksesta 4 tunnin aikana).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diabeteslääkkeet. Dipeptidyylipeptidaasi 4:n (DPP4) estäjät, ATC-koodi: A10BH03.

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Saksagliptiini on hyvin voimakas (Ki: 1,3 nM), selektiivinen, reversiibeli ja kilpaileva DPP4:n estäjä. Tyypin 2 diabetesta sairastaville potilaille saksagliptiinin anto aiheutti DPP4-entsyymin aktiivisuuden eston 24 tunnin ajaksi. Glukoosin nielemisen jälkeen tämä DPP4:n esto johti aktiivisten inkretiinihormonien, mukaanlukien glukagonin kaltainen peptidi-1 (GLP-1) ja glukosiriippuvainen

insulinotrooppinen polypeptidi (GIP), 2-3-kertaiseen pitoisuuden suurenemiseen verenkierrassa. Lisäksi glukagonipitoisuus pieneni ja glukosiriippuvainen beeta-solujen vaste suureni, minkä seurauksena C-peptidin ja insuliinin pitoisuudet suurenivat. Haiman beetasolujen insuliininerityksen suurenemiseen ja haiman alfasolujen glukagoninerityksen pienenemiseen liittyi pienempi paastoglukoosin pitoisuus ja vähäisempi glukosipitoisuuden nousu glukosin nielemisen tai aterian jälkeen. Saksagliptiini parantaa glukositasapainoa pienentämällä tyypin 2 diabetesta sairastavien potilaiden veren glukosipitoisuuksia paaston ja aterian jälkeen.

Kliininen teho ja turvallisuus

Satunnaistetuissa, kontrolloiduissa, kaksoissokkoutetuissa kliinisissä tutkimuksissa (joihin sisältyi kokemuksia lääkkeen kehittämisen ajalta ja myyntiluvan myöntämisen jälkeen) saksagliptiinia käytti yli 17 000 potilasta, joilla oli tyypin 2 diabetes.

Glukoositasapaino

Kaikkiaan 4 148 tyypin 2 diabetesta sairastavaa potilasta, joista 3 021 käytti saksagliptiinia, satunnaistettiin kuuteen kaksoissokkoutettuun, kontrolloituun kliiniseen turvallisuus- ja tehotutkimukseen, joissa arvioitiin saksagliptiinin vaikutuksia glukositasapainoon. Hoito saksagliptiinin 5 mg:n annoksella kerran vuorokaudessa sai aikaan kliinisesti ja tilastollisesti merkitseviä parannuksia hemoglobiini A1c-arvossa (HbA1c), plasman paastoglukoosiarvoissa ja aterian jälkeisissä glukosiarvoissa lumelääkkeeseen verrattuna monoterapiassa, yhdessä metformiinin kanssa (aloitushoitona tai lisälääkkeenä), yhdessä sulfonyyliurean kanssa ja yhdessä tiatsolidiinidionin kanssa (ks. taulukko 2). Saksagliptiinin käyttöön ei liittynyt ilmeisiä painon muutoksia. HbA1c:n pienenemistä nähtiin kaikissa alaryhmissä, mukaan lukien sukupuoli, ikä, rotu ja painoindeksi (BMI) tutkimuksen alussa. Jos HbA1c-arvo oli alussa korkea, sen keskiarvon muutos oli suurempi.

Saksagliptiinin monoterapia

Kahdessa 24 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tyypin 2 diabetesta sairastaville potilaille tehdyssä tutkimuksessa arvioitiin saksagliptiinin monoterapian tehoa ja turvallisuutta. Kummassakin tutkimuksessa kerran päivässä annettu saksagliptiini paransi merkitsevästi HbA1c-arvoja (ks. taulukko 3). Näiden tutkimusten löydökset vahvistettiin kahdessa myöhemmässä 24 viikon pituisessa alueellisessa (aasialaisessa) monoterapiatutkimuksessa, jossa saksagliptiinin 5 mg:n annosta verrattiin lumelääkkeeseen.

Saksagliptiini metformiinin lisänä

Saksagliptiinia metformiinin lisänä arvioineessa, 24 viikkoa kestäneessä lumekontrolloidussa tutkimuksessa, joka tehtiin potilaille, jotka eivät olleet metformiinin monoterapialla hyvässä glukositasapainossa (HbA1c 7-10 %), arvioitiin saksagliptiinin tehoa ja turvallisuutta metformiiniin yhdistettynä. Lumelääkkeeseen (n = 175) verrattuna saksagliptiini (n = 186) paransi merkitsevästi HbA1c:tä, paastoglukoosiarvoa ja aterianjälkeistä glukosiarvoa. HbA1c-, paastoglukoosi- ja aterianjälkeisten glukosiarvojen paraneminen saksagliptiinin 5 mg:n ja metformiinin yhdistelmähoitossa säilyi viikkoon 102 asti. Lumelääkkeen ja metformiinin (n = 15) yhdistelmähoitoryhmään verrattuna HbA1c-arvon muutos saksagliptiinin 5 mg:n ja metformiinin (n = 31) yhdistelmähoitoryhmässä oli -0,8 % viikolla 102.

Saksagliptiini metformiinin lisänä verrattuna sulfonyyliureaan metformiinin lisänä

52 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa arvioitiin saksagliptiinin 5 mg:n ja metformiinin yhdistelmähoitonsa (428 potilasta) tehoa ja turvallisuutta verrattuna sulfonyyliureaan (glipitsidi 5 mg, titrattuna tarpeen mukaan 20 mg:aan, keskimääräinen annos 15 mg) ja metformiinin yhdistelmähoitoon (430 potilasta) yhteensä 858 potilaalla, joilla glukositasapaino oli riittämätön (HbA1c 6,5–10 %) pelkällä metformiinilla hoidettuna. Keskimääräinen metformiiniannos oli noin 1 900 mg kussakin hoitoryhmässä. 52 viikon jälkeen keskimääräinen HbA1c-arvon aleneminen lähtötasosta oli tutkimussuunnitelman mukaisessa analyysissä samanlainen saksagliptiini- ja glipitsidiryhmissä (saksagliptiini: -0,7 % vs. glipitsidi: -0,8 %; keskimääräinen lähtötason HbA1c: 7,5 % molemmissa ryhmissä). Lähtöryhmien mukaisessa (ITT) analyysissä havaittiin yhdenmukaiset tulokset. Saksagliptiiniryhmässä paastoglukoosiarvojen aleneminen oli hieman vähäisempää ja keskeytyksiä, jotka johtuivat paastoglukoosin mukaan arvioidusta tehon puutteesta, oli enemmän

(3,5 % vs. 1,2 %) tutkimuksen ensimmäisen 24 viikon aikana. Saksagliptiinillä saavutettiin myös merkittävästi vähemmän hypoglykemia tapauksia. Niiden osuus oli 3 % (19 tapausta 13 tutkittavalla) verrattuna glipitsidiryhmän 36,3 %:iin (750 tapausta 156 tutkittavalla). Saksagliptiinillä hoidetuilla havaittiin merkittävä painonlasku lähtötasosta (-1,1 kg), kun taas glipitsidillä hoidetuilla potilailla havaittiin painonnousua (+1,1 kg).

Saksagliptiini metformiinin lisänä verrattuna sitagliptiiniin metformiinin lisänä

18 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa arvioitiin saksagliptiinin 5 mg:n ja metformiinin yhdistelmähoidon (403 potilasta) tehoa ja turvallisuutta verrattuna sitagliptiini 100 mg:n ja metformiinin yhdistelmähoidon (398 potilasta) yhteensä 801 potilaalla, joilla glukoositasapaino oli riittämätön pelkällä metformiinilla hoidettuna. 18 viikon jälkeen saksagliptiinillä saavutettu HbA1c-arvon keskimääräinen aleneminen lähtötasosta ei ollut sitagliptiinillä saatua alenemista huonompi tutkimussuunnitelman mukaisessa analyysissä eikä koko populaation analyysissä (full analysis set). HbA1c-arvon alenemiset lähtötasoista olivat ensisijaisessa tutkimussuunnitelman mukaisessa analyysissä -0,5 % saksagliptiinillä (keskimääräinen ja mediaani) ja -0,6 % sitagliptiinillä (keskimääräinen ja mediaani). Vahvistavassa koko populaation analyysissä (full analysis set) keskimääräiset alenemiset olivat -0,4 % saksagliptiinillä ja -0,6 % sitagliptiinillä ja alenemisten mediaani oli -0,5 % molemmissa ryhmissä.

Saksagliptiini yhdessä metformiinin kanssa aloitushoitona

24 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, joka tehtiin potilaille, joita ei ollut aiemmin hoidettu ja joiden glukoositasapaino oli huono (HbA1c 8-12 %), arvioitiin saksagliptiinin 5 mg:n ja metformiinin yhdistelmän tehoa ja turvallisuutta aloitushoitona. Saksagliptiinin 5 mg:n ja metformiinin yhdistelmä (n = 306) aloitushoitona paransi merkittävästi HbA1c:tä, paastoglukoosiarvoa ja aterianjälkeistä glukoosiarvoa verrattuna joko pelkkään saksagliptiiniin (n = 317) tai metformiiniin (n = 313) aloitushoitona. HbA1c:n pieneneminen lähtötasosta viikolle 24 todettiin kaikissa arvioiduissa alaryhmissä lähtötasosta määriteltynä. Suuremmat pienenemiset todettiin potilaissa, joiden lähtötason HbA1c-arvo oli ≥ 10 % (ks. taulukko 3). Aloitushoitona saksagliptiinin 5 mg:n ja metformiinin yhdistelmällä HbA1c-arvon sekä aterianjälkeisten ja paastoglukoosiarvojen paraneminen säilyi viikkoon 76 asti. HbA1c-arvon muutos saksagliptiinin 5 mg:n ja metformiinin yhdistelmähoidoryhmässä (n = 177) oli -0,5 % viikolla 76 verrattuna lumelääkkeen ja metformiinin yhdistelmähoidoryhmään (n = 147).

Saksagliptiini glibenklamidin lisänä

Saksagliptiinia glibenklamidin lisänä arvioineessa, 24 viikkoa kestäneessä lumekontrolloidussa tutkimuksessa, joka tehtiin potilailla, joiden glukoositasapaino oli riittämätön (HbA1c 7,5-10 %) pelkällä submaksimaalisella glibenklamidiannoksella, arvioitiin saksagliptiinin tehoa ja turvallisuutta glibenklamidiin yhdistettynä. Saksagliptiinia yhdessä kiinteän, keskisuuren sulfonyyliurea-annoksen (glibenklamidi 7,5 mg) kanssa verrattiin glibenklamidin suurennettuun annokseen (noin 92 %:lle potilaista, jotka käyttivät lumelääkettä ja glibenklamidia, annosta suurennettiin lopulliseen päivittäiseen kokonaisannokseen eli 15 mg). Saksagliptiini (n = 250) paransi merkittävästi HbA1c:tä, paastoglukoosia ja aterianjälkeistä glukoosia verrattuna titrattuun suurempaan glibenklamidiannokseen (n = 264). HbA1c- ja aterianjälkeisten glukoosiarvojen paraneminen saksagliptiini 5 mg -hoitoryhmässä säilyi viikkoon 76 asti. HbA1c-arvon muutos saksagliptiini 5 mg -hoitoryhmässä (n = 56) oli -0,7 % viikolla 76 verrattuna glibenklamidintitratun annoksen ja lumelääkkeen yhdistelmähoidoryhmään (n = 27).

Saksagliptiini insuliinihoidon lisänä (joko yhdessä metformiinin kanssa tai ilman)

24 viikon pituiseen satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun, lumekontrolloituun tutkimukseen osallistui yhteensä 455 tyyppin 2 diabeetikkoa. Tutkimuksessa arvioitiin saksagliptiinin tehoa ja turvallisuutta, kun sitä käytettiin yhdessä stabiilin insuliiniannoksen (lähtötilanteessa keskimäärin 54,2 yksikköä) kanssa potilailla, joiden glukoositasapaino oli riittämätön (HbA1c $\geq 7,5$ % ja ≤ 11 %). Tutkimushenkilöt käyttivät joko pelkkää insuliinia (n = 141) tai insuliinin ja stabiiliannoksen metformiinin yhdistelmää (n = 314). Saksagliptiinin (5 mg) lisääminen insuliinihoitoon, joko yhdistettynä metformiinin tai ilman, paransi merkittävästi HbA1c-arvoa ja aterianjälkeisiä glukoosiarvoja viikon 24 kohdalla, kun yhdistelmää verrattiin tilanteeseen, jossa insuliinin lisänä, joko yhdistettynä metformiiniin tai ilman, käytettiin lumelääkettä. 5 mg:n saksagliptiiniannoksen

lisääminen insuliinihoitoon paransi HbA_{1c}-arvoja saman verran suhteessa lumelääkkeeseen riippumatta siitä, käyttivätkö tutkimushenkilöt myös metformiinia (-0,4 % molemmissa alaryhmissä). Saksagliptiinin käyttö insuliinihoidon lisänä joko yhdistettynä metformiiniin tai ilman ylläpiti HbA_{1c}-arvon paranemista lähtötilanteeseen nähden vielä viikolla 52, kun hoitoa verrattiin lumen käyttöön insuliinihoidon lisänä joko yhdistettynä metformiiniin tai ilman. Viikolla 52 saksagliptiini-ryhmän (n = 244) HbA_{1c}-muutos oli -0,4 % verrattuna lumeryhmään (n = 124).

Saksagliptiini + tiatsolidiini-dionin lisänä

24 viikkoa kestäneessä lumekontrolloidussa tutkimuksessa, joka tehtiin potilaille, joiden glukoositasapaino ei ollut riittävä (HbA_{1c} 7-10,5 %) tiatsolidiini-dionimonoterapialla, arvioitiin saksagliptiinin tehoa ja turvallisuutta yhdistettynä tiatsolidiini-dioniiniin. Lumelääkkeeseen (n = 180) verrattuna saksagliptiini (n = 183) paransi merkittävästi HbA_{1c}:tä, paastoglukoosia ja aterianjälkeistä glukoosia. HbA_{1c}:n, aterianjälkeisten glukoosiarvojen ja paastoglukoosiarvojen paraneminen saksagliptiini 5 mg -hoitoryhmässä säilyi viikkoon 76 asti. HbA_{1c}-arvon muutos saksagliptiini 5 mg -hoitoryhmässä (n = 82) oli -0,9 % viikolla 76 verrattuna lumelääkkeen ja tiatsolidiini-dionin yhdistelmähoitoryhmään (n = 53).

Saksagliptiini + metformiini- ja sulfonyyliureahoidon lisänä

Yhteensä 257 tyyppin 2 diabetespotilasta osallistui 24 viikon pituiseen satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun, lumekontrolloituun tutkimukseen, jossa arvioitiin saksagliptiinin (5 mg kerran vuorokaudessa) tehoa ja turvallisuutta yhdistettynä metformiinin ja sulfonyyliurean yhdistelmään potilailla, joiden glukoositasapaino ei ollut riittävä (HbA_{1c} $\geq$ 7 % ja $\leq$ 10 %). Lumelääkkeeseen (n = 128) verrattuna saksagliptiini (n = 127) paransi merkittävästi HbA_{1c}:tä ja aterianjälkeistä glukoosia. HbA_{1c}-arvon muutos saksagliptiinihoitoryhmässä oli -0,7 % viikolla 24 verrattuna lumelääkehoitoryhmään.

Saksagliptiini + dapagliflotsiini- ja metformiiniyhdistelmähoidon lisänä

Tyyppin 2 diabetesta sairastavilla potilailla tehdyssä 24 viikon pituisessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa verrattiin lisähoitona annettua saksagliptiinin 5 mg:n annosta lumelääkkeeseen tutkimushenkilöillä, joiden HbA_{1c} oli 7-10,5 % ja jotka olivat saaneet dapagliflotsiinia (SGLT2:n estäjää) ja metformiinia. Potilaat, jotka jatkoivat tutkimuksessa ensimmäisen 24 viikon pituisen jakson loppuun, saivat siirtyä tutkimuksen kontrolloituun 28 viikon pituiseen pitkän aikavälin jatkovaiheeseen (52 viikkoa).

Saksagliptiinia + dapagliflotsiinin ja metformiinin lisänä (n = 153) saaneilla tutkimushenkilöillä HbA_{1c} oli pienentynyt 24 viikon kohdalla tilastollisesti merkittävästi (p-arvo < 0,0001) enemmän kuin ryhmässä, jossa annettiin lumelääkettä + dapagliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmän lisänä (n = 162) (ks. taulukko 2). Viikolla 24 todettu vaikutus HbA_{1c}-arvoon oli säilynyt viikolla 52. Dapagliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmähoidon lisänä annetun saksagliptiinin turvallisuusprofiili oli pitkäkestoisella hoitojaksolla samanlainen kuin 24 viikon pituisella hoitojaksolla tässä tutkimuksessa ja tutkimuksessa, jossa saksagliptiinia ja dapagliflotsiinia annettiin samanaikaisesti lisähoitona potilaille, jotka saivat metformiinia (kuvattu jäljempänä).

HbA_{1c}-arvon < 7 % saavuttaneiden potilaiden osuus

HbA_{1c}-arvon < 7 % viikolla 24 saavuttaneiden osuus oli suurempi ryhmässä, jossa potilaat saivat yhdistelmähoitoa saksagliptiinin 5 mg:n annoksella, dapagliflotsiinilla ja metformiinilla (35,3 %, 95 %:n luottamusväli 28,2, 42,4), kuin ryhmässä, jossa potilaat saivat lumelääkkeen, dapagliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmää (23,1 %, 95 %:n luottamusväli 16,9, 29,3). Viikolla 24 havaittu vaikutus HbA_{1c}-arvoon oli säilynyt viikolla 52.

Taulukko 2 Onglyzan 5 mg vuorokausiannoksen tehoa koskevat keskeiset tulokset lumekontrolloiduissa monoterapiatutkimuksissa sekä yhdistelmähoitotutkimuksissa

	Keskimä äräinen lähtötaso n HbA1c (%)	Keskimääräinen muutos ² lähtötason HbA1c:stä (%)viikolla 24	Lumekorjattu keskimääräinen HbA1c:n (%) muutos viikolla 24 (95 %:n luottamusväli)
MONOTERAPIATUTKIMUKSET			
• Tutkimus CV181011 (n = 103)	8,0	-0,5	-0,6 (-0,9, -0,4) ³
• Tutkimus CV181038 (n = 69)	7,9	-0,7 (aamu)	-0,4 (-0,7, -0,1) ⁴
(n = 70)	7,9	-0,6 (ilta)	-0,4 (-0,6, -0,1) ⁵
LISÄLÄÄKITYS- / YHDISTELMÄTUTKIMUKSET			
• Tutkimus CV181014: metformiinin lisänä (n = 186)	8,1	-0,7	-0,8 (-1,0, -0,6) ³
• Tutkimus CV181040: sulfonyyliurean lisänä ¹ (n = 250)	8,5	-0,6	-0,7 (-0,9, -0,6) ³
• Tutkimus D1680L00006: metformiini- ja sulfonyyliureahoidon lisänä (n = 257)	8,4	-0,7	-0,7 (-0,9, -0,5) ³
• Tutkimus CV181013: tiatsolidiinidionin lisänä (n = 183)	8,4	-0,9	-0,6 (-0,8, -0,4) ³
• Tutkimus CV181039: suoraan aloitettu yhdistelmähoito metformiinin kanssa ⁶ Kokonaispotilasmäärä (n = 306)	9,4	-2,5	-0,5 (-0,7, -0,4) ⁷
Ryhmä, jossa lähtötason HbA1c $\geq$ 10 % (n = 107)	10,8	-3,3	-0,6 (-0,9, -0,3) ⁸
• Tutkimus CV181168: metformiinin ja dapagliflotsiinin yhdistelmän lisänä (n = 315)	7,9	-0,5	-0,4 (-0,5, -0,2) ⁹
• Tutkimus CV181057: insuliinihoidon (+/-metformiinin) lisänä Koko populaatio (n = 300)	8,7	-0,7	-0,4 (-0,6, -0,2) ³

n = satunnaistetut potilaat, joista oli tietoja saatavilla (ensisijainen teho, intention-to-treat -analyysi).

¹ Plaseboryhmässä glibenklamidiannosta suurennettiin 7,5 mg:sta 15 mg:n kokonaisvuorokausiannokseen.

² Vakioitu keskimääräinen muutos lähtötasosta lähtötasoarvoon vakioituna (ANCOVA).

³ p < 0,0001 verrattuna lumelääkkeeseen.

⁴ p = 0,0059 verrattuna lumelääkkeeseen.

⁵ p = 0,0157 verrattuna lumelääkkeeseen.

⁶ Metformiiniannosta suurennettiin 500 mg:sta 2 000 mg:aan vuorokaudessa siedettävyyden mukaan.

⁷ Keskimääräinen HbA1c-arvon muutos on saksagliptiini-metformiini-ryhmän ero metformiini-monoterapia-ryhmään (p < 0,0001).

⁸ Keskimääräinen HbA1c-arvon muutos on saksagliptiini-metformiini-ryhmän ero metformiini-monoterapia-ryhmiin.

⁹ HbA_{1c}-arvon keskimuutos on saksagliptiinin, dapagliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmäryhmän ja dapagliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmäryhmän välinen ero (p < 0,0001).

Saksagliptiini ja dapagliflotsiini metformiinihoidon lisänä

Yhteensä 534 aikuista potilasta, joilla oli tyyppin 2 diabetes ja joiden glukoositasapaino oli riittämätön pelkällä metformiinilla (HbA_{1c} 8–12 %), osallistui 24 pituiseen satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun, aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloituun tutkimukseen, jossa verrattiin samanaikaisesti annettun metformiinin lisänä annettua saksagliptiinin ja dapagliflotsiinin yhdistelmää metformiinin lisänä annettuun saksagliptiiniin tai dapagliflotsiiniin. Potilaat satunnaistettiin yhteen kolmesta kaksoissokkoutetusta hoitoryhmästä saamaan saksagliptiinia 5 mg ja dapagliflotsiinia 10 mg metformiinin lisänä, saksagliptiinia 5 mg ja lumelääkettä metformiinin lisänä tai dapagliflotsiinia 10 mg ja lumelääkettä metformiinin lisänä.

Viikon 24 kohdalla HbA_{1c} oli pienentynyt saksagliptiinia ja dapagliflotsiinia saaneiden ryhmässä merkitsevästi enemmän kuin saksagliptiini-ryhmässä tai dapagliflotsiini-ryhmässä (ks. taulukko 3).

Taulukko 3 HbA_{1c} viikolla 24 aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa, jossa verrattiin metformiinin lisänä samanaikaisesti annettua saksagliptiinin ja dapagliflotsiinin yhdistelmää joko metformiinin lisänä annettuun saksagliptiiniin tai dapagliflotsiiniin

Tehoa kuvaava muuttuja	Saksagliptiini 5 mg + dapagliflotsiini 10 mg + metformiini N = 179 ²	Saksagliptiini 5 mg + metformiini N = 176 ²	Dapagliflotsiini 10 mg + metformiini N = 179 ²
HbA_{1c} (%) viikolla 24¹			
Lähtötilanne (keskiarvo)	8,93	9,03	8,87
Muutos lähtötilanteesta (korjattu keskiarvo ³) (95 %:n luottamusväli)	-1,47 (-1,62, -1,31)	-0,88 (-1,03, -0,72)	-1,20 (-1,35, -1,04)
Ero saksagliptiinin ja metformiinin yhdistelmään nähden (korjattu keskiarvo ³) (95 %:n luottamusväli)	-0,59 ⁴ (-0,81, -0,37)	-	-
Ero dapagliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmään nähden (korjattu keskiarvo ³) (95 %:n luottamusväli)	-0,27 ⁵ (-0,48, -0,05)	-	-

¹ LRM = Toistetut pitkittäismittaukset (käyttämällä ennen hätälääkityksen käyttöä saatuja arvoja).

² Satunnaistetut ja hoidetut potilaat, joilta saatiin tehoa kuvaava mittaustulos lähtötilanteessa ja ainakin yksi tehoa kuvaava mittaustulos lähtötilanteen jälkeen.

³ Pienimmän neliösumman keskiarvo suhteutettuna lähtötilanteen arvoon.

⁴ p-arvo < 0,0001.

⁵ p-arvo = 0,0166.

HbA_{1c}-arvon < 7 % saavuttaneiden potilaiden osuus

Saksagliptiinin ja dapagliflotsiinin yhdistelmää saaneiden ryhmässä alle 7 %:n HbA_{1c}-arvon saavuttaneiden potilaiden osuus oli 41,4 % (95 %:n luottamusväli 34,5, 48,2), kun taas saksagliptiiniryhmässä vastaava osuus oli 18,3 % (95 %:n luottamusväli 13,0, 23,5) ja dapagliflotsiiniryhmässä 22,2 % (95 %:n luottamusväli 16,1, 28,3).

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

12 viikkoa kestäneessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa, joka tehtiin 170 potilaalle (85 sai saksagliptiinia, 85 lumelääkettä), verrattiin kerran vuorokaudessa annettavan saksagliptiinin 2,5 mg:n tehoa lumelääkkeeseen. Kaikilla potilailla oli tyypin 2 diabetes (HbA_{1c} 7,0-11 %) ja munuaisten vajaatoiminta (keskivaikea [n = 90]; vaikea [n = 41]; loppuvaiheessa oleva munuaisten vajaatoiminta (ESRD) [n = 39]). Tutkimuksessa 98,2 % potilaista sai muuta antihyperglykeemistä hoitoa (75,3 % insuliinia ja 31,2 % suun kautta otettavia antihyperglykeemisiä lääkkeitä; jotkut potilaista saivat molempia). Saksagliptiini alensi merkitsevästi HbA_{1c}-arvoa lumelääkkeeseen verrattuna. Viikolla 12 HbA_{1c}-muutos oli saksagliptiinilla -0,9 % ja lumelääkkeellä -0,4 %. HbA_{1c}-arvon paraneminen saksagliptiini 2,5 mg -ryhmässä säilyi viikkoon 52 asti. Kuitenkin niiden potilaiden määrä, jotka olivat tutkimuksessa 52 hoitoviikkoa ilman muiden antihyperglykeemisten hoitojen muutosta, oli pieni (26 tutkittavaa saksagliptiiniryhmässä vs. 34 tutkittavaa lumelääkeryhmässä). Todettujen hypoglykemia tapahtumien esiintyvyys oli jonkin verran suurempi saksagliptiiniryhmässä (9,4 %) kuin lumelääkeryhmässä (4,7 %), vaikka niiden tutkittavien lukumäärässä, joilla esiintyi mikä tahansa hypoglykemia tapahtuma, ei havaittu eroja. Tutkimuksessa ei viikoilla 12 ja 52 havaittu munuaistoimintaan liittyviä

haittavaikutuksia, jotka arvioitiin glomerulussuodatusnopeuden tai kreatiniinipuhdistuman (CrCL) perusteella.

SAVOR-tutkimus (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus-Thrombolysis in Myocardial Infarction)

SAVOR-tutkimuksessa arvioitiin kardiiovaskulaarisia hoitotuloksia 16 492 potilaalla, joiden HbA1c oli $\geq 6,5$ % ja < 12 % (12 959 tutkittavalla oli todettu sydän- ja verisuonitauti; 3 533 tutkittavalla oli ainoastaan useita riskitekijöitä). Potilaat satunnaistettiin saksagliptiiniiniryhmään (n = 8 280) tai lumeryhmään (n = 8 212) HbA1c:hen ja sydän- ja verisuonitautiin liittyvien riskitekijöiden tavanomaisten paikallisten hoitokäytäntöjen lisäksi. Tutkimuspopulaatioon kuuluivat ≥ 65 -vuotiaat (n = 8 561) ja ≥ 75 -vuotiaat (n = 2 330) ja tutkittavilla oli normaalisti toimivat munuaiset tai lievä munuaisten vajaatoiminta (n = 13 916) tai keskivaikea (n = 2 240) tai vaikea (n = 336) munuaisten vajaatoiminta.

Ensisijainen turvallisuutta (vertailukelpoisuutta) ja tehoa (paremmuutta) mittaava päätemuuttuja oli yhdistetty päätemuuttuja, jonka muodosti aika ensimmäiseen MACE tapahtumaan (merkittävä kardiiovaskulaarinen haittatapahtuma, major adverse CV event). Näitä tapahtumia olivat: sydän- ja verisuonitautikuolema, kuolemaan johtamaton sydäninfarkti ja kuolemaan johtamaton iskeeminen aivohalvaus.

Keskimäärin kahden vuoden seurannan jälkeen tutkimus saavutti ensisijaisen turvallisuutta mittaavan päätemuuttujansa osoittamalla, että käytössä olevaan taustahoitoon lisätty saksagliptiini ei lisännyt sydän- ja verisuonitaudin riskiä tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla lumelääkkeeseen verrattuna.

Hyötyä ei havaittu MACE-tapahtumien tai kaikki kuolemansyyt käsittävän kuolleisuuden suhteen.

Taulukko 4 SAVOR-tutkimuksen ensisijaiset ja toissijaiset kliiniset päätemuuttujat hoitoryhmittäin*

Päätemuuttuja	Saksagliptiini (n = 8 280)		Lumelääke (n = 8 212)		Riskisuhde (95 %:n luottamusväli) [†]
	Tutkittavia, joilla ilmeni tapahtumia n (%)	Tapahtumien määrä 100 potilasvuotta kohti	Tutkittavia, joilla ilmeni tapahtumia n (%)	Tapahtumien määrä 100 potilasvuotta kohti	
Ensisijainen yhdistetty päätemuuttuja: MACE	613 (7,4)	3,76	609 (7,4)	3,77	1,00 (0,89, 1,12) ^{‡,§,#}
Toissijainen yhdistetty päätemuuttuja: MACE+	1 059 (12,8)	6,72	1 034 (12,6)	6,60	1,02 (0,94, 1,11) [¶]
Kaikki kuolemansyyt käsittävä kuolleisuus	420 (5,1)	2,50	378 (4,6)	2,26	1,11 (0,96, 1,27) [¶]

* Lähtöryhmien mukainen (ITT) potilasjoukko

[†] Lähtötilanteen munuaistoimintaluokituksen ja lähtötilanteen sydän- ja verisuonitautikuoleman riskiluokituksen suhteen korjattu riskisuhde.

[‡] p-arvo $< 0,001$ vertailukelpoisuudelle (perustuu riskisuhteeseen $< 1,3$) lumelääkkeeseen verrattuna.

[§] p-arvo = 0,99 paremmuudelle (perustuu riskisuhteeseen $< 1,0$) lumelääkkeeseen verrattuna.

[#] Jatkovasti ajan myötä kumuloituneet tapahtumat ja Onglyza- ja lumeryhmän tapahtumien määrät eivät sanottavasti poikenneet toisistaan ajan myötä.

[¶] Merkitsevyyttä ei tutkittu.

Toissijaisen yhdistetyn päätemuuttujan yhtä osaa, sairaalahoitoa sydämen vajaatoiminnan takia, ilmeni enemmän saksagliptiiniiniryhmässä (3,5 %) lumeryhmään (2,8 %) verrattuna. Tilastollinen merkitsevyys (ilman korjausta useiden päätemuuttujien tutkimisen suhteen) suosi lumelääkettä [riskisuhde = 1,27 (95 %:n luottamusväli 1,07, 1,51); p = 0,007]. Kliinisesti merkittäviä lisääntynyttä suhteellista riskiä

ennustavia tekijöitä saksagliptiinihoidon yhteydessä ei voitu varmuudella tunnistaa. Tutkittavat, joilla oli suurentunut riski joutua sairaalahoitoon sydämen vajaatoiminnan vuoksi määrätystä hoidosta riippumatta, voitiin tunnistaa sydämen vajaatoiminnan tunnettujen riskitekijöiden avulla, kuten lähtötilanteessa todetun sydämen vajaatoiminnan tai heikentyneen munuaisten toiminnan perusteella. Saksagliptiinia saaneilla tutkittavilla, joilla lähtötilanteessa tiedettiin olevan sydämen vajaatoiminta tai heikentynyt munuaisten toiminta, ei kuitenkaan ollut lumelääkkeeseen verrattuna lisääntynyttä riskiä ensisijaisten tai toissijaisten yhdistettyjen päätemuuttujien tai kaikki kuolemansyyt käsittävän kuolleisuuden suhteen.

Toista toissijaista päätemuuttujaa, kaikki kuolemansyyt käsittävää kuolleisuutta, ilmeni saksagliptiiniryhmässä 5,1 %:lla tutkittavista ja lumelääkeryhmässä 4,6 %:lla tutkittavista (ks. taulukko 4). Sydän- ja verisuonitautikuolemia oli molemmissa hoitoryhmissä saman verran. Muiden kuin sydän- ja verisuonitaudista johtuvien kuolemien lukumäärässä oli ero hoitoryhmien välillä ja näitä tapahtumia oli enemmän saksagliptiiniryhmässä (1,8 %) lumelääkeryhmään (1,4 %) verrattuna [riskisuhde = 1,27 (95 %:n luottamusväli 1,07, 1,62); $p = 0,051$].

A1c-arvo oli eksploratiivisessa analyysissä saksagliptiiniryhmässä pienempi kuin lumeryhmässä.

Pediatriset potilaat

Pediatrisessa tutkimuksessa 10 – < 18-vuotiaat potilaat, joilla tyypin 2 diabeteksen hoitotasapaino oli riittämätön, satunnaistettiin saamaan saksagliptiinia (88 potilasta) tai lumelääkettä (76 potilasta) metformiinin, insuliinin tai metformiinin ja insuliinin yhdistelmän lisänä. Kyseessä oli 26 viikkoa kestänyt, lumekontrolloitu, kaksoissokkoutettu, satunnaistettu kliininen tutkimus, johon liittyi 26 viikon pituinen turvallisuutta koskenut jatkovaihe. Potilaat saivat aloitusvaiheen jälkeen 2,5 mg saksagliptiinia (annosta saatettiin suurentaa 5 mg:aan) tai lumelääkettä kerran vuorokaudessa. Ensisijainen tehoa mittaava päätemuuttuja oli HbA_{1c}-arvon muutos lähtötilanteesta hoitoviikolle 26. Hoitojen välinen ero lumelääkkeeseen verrattuna ei ollut tilastollisesti merkitsevä [-0,44 % (95 %:n luottamusväli: -0,93, 0,05)]. Turvallisuusprofiili oli samankaltainen kuin saksagliptiinia saaneilla aikuispotilailla.

Läkkäät potilaat

SAVOR-tutkimuksen yli 65-vuotiaiden ja yli 75-vuotiaiden alaryhmissä turvallisuus ja teho olivat yhdenmukaiset koko tutkimuspopulaation kanssa.

GENERATION oli 52 viikon pituinen glukoositasapainoa arvioiva tutkimus, johon osallistui 720 iäkästä potilasta, joiden keski-ikä oli 72,6 vuotta. 433 tutkittavaa (60,1 %) oli alle 75-vuotiaita ja 287 tutkittavaa (39,9 %) oli ≥ 75 -vuotiaita. Ensisijaisena päätemuuttuja oli niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat alle 7 %:n HbA_{1c}-arvon ja joilla ei ollut vahvistettua tai vaikeaa hypoglykemiaa. Vasteen saaneiden prosentuaalisissa määrissä ei näyttänyt olevan eroa: 37,9 % saksagliptiiniryhmän tutkittavista ja 38,2 % glimepridiryhmän tutkittavista saavutti ensisijaisen päätemuuttujan. HbA_{1c}:n 7,0 %:n tavoitearvon saavutti glimepiridiryhmään (54,7 %) verrattuna pienempi osa saksagliptiiniryhmän potilaista (44,7 %). Vahvistettu tai vaikea hypoglykeeminen tapahtuma todettiin glimepiridiryhmään (15,3 %) verrattuna pienemmällä osalla saksagliptiiniryhmän potilaista (1,1 %).

5.2 Farmakokinetiikka

Saksagliptiinin ja sen päämetaboliitin farmakokinetiikka oli samanlainen sekä terveissä henkilöissä että potilaissa, joilla on tyypin 2 diabetes.

Imeytyminen

Nielty saksagliptiini imeytyi nopeasti paastotilassa niin, että saksagliptiinin suurin pitoisuus plasmassa ($C_{\max}$) saavutettiin 2 tunnissa ($T_{\max}$) ja saksagliptiinin päämetaboliitin suurin pitoisuus plasmassa ($C_{\max}$) saavutettiin 4 tunnissa ($T_{\max}$). Saksagliptiinin ja sen päämetaboliitin $C_{\max}$ - ja AUC-arvot suurenevät vakiosuhteessa saksagliptiiniannokseen, ja annos-pitoisuussuhde pysyi samana vielä

enintään 400 mg:n annoksilla. Saksagliptiinin suun kautta otetun 5 mg:n kerta-annoksen oton jälkeen terveiden henkilöiden plasmassa keskimääräiset saksagliptiinin ja sen päämetaboliitin AUC-arvot olivat 78 ng h/ml ja 214 ng h/ml. Vastaavat C_{max} -arvot olivat 24 ng/ml ja 47 ng/ml. Yksilölliset vaihtelukertoimet saksagliptiinin C_{max} - ja AUC-arvoille olivat alle 12 %.

Saksagliptiinin nielemisen aiheuttama plasman DPP4-aktiviteetin esto vähintään 24 tunnin ajaksi johtuu sen suuresta voimakkuudesta, affiniteetista ja pitkään kestävästä sitoutumisesta vaikutuspaikkaan.

Yhteisvaikutus ruoan kanssa

Terveiden elimistössä ruoan nauttimisella oli suhteellisen vähäinen vaikutus saksagliptiinin farmakokinetiikkaan. Ruoan (erittäin rasvaisen aterian) nauttiminen ei aiheuttanut muutosta saksagliptiinin C_{max} -arvossa. AUC-arvo suureni 27 % verrattuna paastotilanteeseen. Saksagliptiinin C_{max} :n saavuttamiseen kulunut aika (T_{max}) piteni noin 0,5 h, kun lääke otettiin aterian yhteydessä paastotilanteeseen verrattuna. Näitä muutoksia ei pidetty kliinisesti merkitsevinä.

Jakautuminen

Ihmisen seerumissa saksagliptiinin ja sen päämetaboliitin proteiiniin sitoutuminen *in vitro* on merkityksetöntä. Veren proteiiniarvojen muutokset eri sairaustiloissa (esim. munuaisten tai maksan vajaatoiminta) eivät oletettavasti muuta saksagliptiinin jakaantumista.

Biotransformaatio

Saksagliptiinin biotransformaatio on ensisijaisesti sytokromi P450 3A4/5 (CYP3A4/5) -välitteinen. Myös saksagliptiinin päämetaboliitti on selektiivinen, reversiibeli ja kilpaileva DPP4:n estäjä ja se on puoliksi niin voimakas kuin saksagliptiini.

Eliminaatio

Saksagliptiinin keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika ($t_{1/2}$) plasmassa on 2,5 tuntia ja sen päämetaboliitin 3,1 tuntia. DPP4:n eston keskimääräinen puoliintumisaika plasmassa oli 26,9 tuntia. Saksagliptiini eliminoituu sekä munuaisten että maksan kautta. ^{14}C -saksagliptiinin 50 mg kerta-annoksen oton jälkeen annoksesta erittyi virtsaan 24 % saksagliptiininä ja 36 % päämetaboliittina. Virtsaan erittynyt kokonaisradioaktiivisuus oli 75 % annoksesta. Saksagliptiinin keskimääräinen munuaispuhdistuma (~230 ml/min) oli nopeampi kuin keskimääräinen arvioitu glomerulusten suodattumisnopeus (GFR) (~120 ml/min), mikä viittaa jonkinasteiseen aktiiviseen munuaiserytykseen. Päämetaboliitin osalta munuaispuhdistuma-arvot olivat verrattavissa arvioituun GFR:ään. Annetusta radioaktiivisuudesta kaikkiaan 22 % erittyi ulosteeseen, mikä edustaa sappeen erittynyttä saksagliptiiniannoksen osuutta ja/tai imeytymätöntä lääkevalmistetta maha-suolikanavasta.

Lineaarisuus

Saksagliptiinin ja sen päämetaboliitin C_{max} - ja AUC-arvot suurenevät samana pysyneessä suhteessa saksagliptiiniannokseen. Saksagliptiinin tai sen päämetaboliitin kumuloitumista ei havaittu toistetulla kerran vuorokaudessa annolla millään annoksella. Annoksen suuruuteen tai antoaikaan liittyvää riippuvuutta ei havaittu saksagliptiinin ja sen päämetaboliitin puhdistumassa 14 päivän aikana, kun saksagliptiinia annettiin kerran vuorokaudessa 2,5-400 mg:n annoksina.

Eritysryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Avoimessa kerta-annostutkimuksessa arvioitiin suun kautta otetun 10 mg:n saksagliptiiniannoksen farmakokinetiikkaa tutkittavissa, joilla oli eriateinen krooninen munuaisten vajaatoiminta. Vertailuryhmänä käytettiin tutkittavia, joiden munuaistoiminta oli normaali. Tutkimuksessa oli mukana sekä munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita että loppuvaiheessa olevaa

munuaissairautta sairastavia potilaita, jotka saivat hemodialyysihoitoa. Munuaisten vajaatoiminta luokiteltiin kreatiniinipuhdistuman mukaan seuraavasti: lievä vajaatoiminta (GFR-arvo on noin ≥ 45 - < 90 ml/min), keskivaikea vajaatoiminta (GFR-arvo on noin ≥ 30 - < 45 ml/min) tai vaikea vajaatoiminta (GFR-arvo on noin < 30 ml/min).

Munuaisten vajaatoiminnan vaikeusaste ei vaikuttanut saksagliptiinin tai sen päämetaboliitin $C_{\max}$ -arvoon. Lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavista mitattu saksagliptiinin keskimääräinen AUC-arvo oli 1,2-kertainen ja sen päämetaboliitin keskimääräinen AUC-arvo oli 1,7-kertainen verrattuna AUC-arvoihin, jotka mitattiin munuaistoiminnaltaan normaaleista henkilöistä. Koska tämänsuuruinen lisäys ei ole kliinisesti merkitsevää, annosmuutosta ei suositella potilaille, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta. Keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista ja hemodialyysihoitoa saavista potilaista, joilla oli loppuvaiheessa oleva munuaisten vajaatoiminta (ESRD), mitattu saksagliptiinin AUC-arvo oli jopa 2,1-kertainen ja sen päämetaboliitin AUC-arvo oli jopa 4,5-kertainen verrattuna keskimääräisiin AUC-arvoihin, jotka mitattiin munuaistoiminnaltaan normaaleista.

Maksan vajaatoiminta

Lievässä (Child-Pugh-luokka A) maksan vajaatoiminnassa saksagliptiini-altistus oli 1,1 kertaa suurempi, keskivaikeassa (Child-Pugh-luokka B) 1,4 kertaa suurempi ja vaikeassa (Child-Pugh-luokka C) 1,8 kertaa suurempi, ja vastaavat altistumiset BMS-510849:lle olivat 22 %, 7 % ja 33 % pienempiä kuin arvot, joita havaittiin henkilöistä, joiden maksan toiminta oli normaali.

Iäkkäät (≥ 65 -vuotiaat)

Vanhuksista (65–80-vuotiaat) mitattu AUC-arvo oli noin 60 % suurempi kuin nuorista potilaista (18–40-vuotiaat) mitattu. Tätä ei pidetä kliinisesti merkitsevänä ja sen vuoksi Onglyzan annoksen sovittamista ei suositella pelkästään iän perusteella.

Pediatriset potilaat

Saksagliptiinin ja sen päämetaboliitin farmakokinetiikka tyyppin 2 diabetesta sairastavilla 10 – < 18 -vuotiailla pediatriasilla potilailla oli samanlainen kuin tyyppin 2 diabetesta sairastavilla aikuisilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Cynomolgus-apinoilla saksagliptiini aiheutti korjautuvia iholeesioita (rupea, haavaumia ja nekroosia) raajoissa (hännässä, sormissa/varpaissa, kivespussissa ja/tai kuonossa) ≥ 3 mg/kg:n vuorokausiannoksilla. Leesioiden liittyvä vaikutukseton annostaso (NOEL) on saksagliptiinilla sama ja päämetaboliitilla 2-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen ihmisille suositellulla 5 mg:n vuorokausiannoksella (RHD).

Iholeesioiden kliinistä merkitystä ei tunneta, eikä apinoista todettuja iholeesioita ole havaittu ihmisille tehdyissä saksagliptiinitutkimuksissa.

Kaikilla testatuilla lajeilla raportoitiin esiintyneen vastustuskykyyn liittyviä löydöksiä, kuten minimaalista ei-etenevää lymfoidia hyperplasiaa pernassa, imusolmukkeissa ja luuytimessä aina 7-kertaisesta RHD:sta alkaen. Näillä ei kuitenkaan ollut haitallisia seurauksia.

Saksagliptiini aiheutti gastrointestinaalista toksisuutta koirilla mukaan lukien verisiä/limaisia ulosteita sekä enteropatiaa korkeammilla annoksilla, kun saksagliptiinin NOEL oli 4-kertainen ja päämetaboliitin 2-kertainen ihmisen altistukseen nähden RHD:llä.

Saksagliptiini ei ole genotoksinen mitattuna tavanomaisilla genotoksisuustutkimuksilla *in vitro* tai *in vivo*. Saksagliptiinillä ei todettu karsinogeenista vaikutusta hiiriin ja rottiin kaksi vuotta kestäneissä karsinogeenisyystutkimuksissa.

Vaikutuksia uros- ja naarasrottien hedelmällisyyteen havaittiin suurilla annoksilla, jotka tuottivat selviä toksisuuden merkkejä. Saksagliptiini ei ollut teratogeeninen millään rotilla tai kaneilla annetuilla annoksilla. Rotissa suuret saksagliptiiniannokset hidastivat sikiön lantion luutumista (hidas

kehittyminen) ja pienensivät sikiön painoa (emoon kohdistuva toksisuus). Saksagliptiinin NOEL oli 303-kertainen ja päämetaboliitin 30-kertainen ihmisen altistukseen nähden RHD:llä. Kaneissa saksagliptiinin vaikutukset rajoittuivat pieniin luostomuutoksiin, jotka todettiin vain emolle toksisilla annoksilla (saksagliptiinin NOEL oli 158-kertainen ja päämetaboliitin 224-kertainen ihmisen altistukseen nähden RHD:llä). Rotilla tehdyssä pre- ja postnataalisessa kehitystutkimuksessa saksagliptiini pienensi poikasten painoa emolle toksisilla annoksilla. Saksagliptiinin NOEL oli 488-kertainen ja päämetaboliitin 45-kertainen ihmisen altistukseen nähden RHD:llä. Vaikutus jälkeläisten painoon huomattiin naaraista 92 päivään ja uroksista 120 päivään asti syntymästä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa (E460i)
Kroskarmelloosinatrium (E468)
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Onglyza 2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Polyvinyylialkoholi
Makrogoli 3350
Titaanidioksidi (E171)
Talkki (E553b)
Keltainen rautaoksidi (E172)

Onglyza 5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Polyvinyylialkoholi
Makrogoli 3350
Titaanidioksidi (E171)
Talkki (E553b)
Punainen rautaoksidi (E172)

Painomuste

Sellakka
Indigokarmiinialumiinilakka (E132)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Alu/Alu-läpipainopakkaus.

Onglyza 2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

14, 28 tai 98 kalvopäällysteistä tablettia ei-perforoiduissa kalenteriläpipainopakkauksissa.
30x1 tai 90x1 kalvopäällysteistä tablettia perforoiduissa kerta-annosläpipainopakkauksissa.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Onglyza 5 mg kalvopäällysteiset tabletit

14, 28, 56 ja 98 kalvopäällysteistä tablettia ei-perforoidussa läpipainopakkauksessa.
14, 28, 56 ja 98 kalvopäällysteistä tablettia ei-perforoidussa kalenteriläpipainopakkauksessa.
30x1 ja 90x1 kalvopäällysteistä tablettia perforoidussa kerta-annosläpipainopakkauksessa.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Onglyza 2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/09/545/011 14 kalvopäällysteistä tablettia (kalenteriläpipainopakkauksissa)
EU/1/09/545/012 28 kalvopäällysteistä tablettia (kalenteriläpipainopakkauksissa)
EU/1/09/545/013 98 kalvopäällysteistä tablettia (kalenteriläpipainopakkauksissa)
EU/1/09/545/014 30x1 (yksittäispakattua) kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/545/015 90x1 (yksittäispakattua) kalvopäällysteistä tablettia

Onglyza 5 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/09/545/001 14 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/545/002 28 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/545/003 56 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/545/004 98 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/545/005 14 kalvopäällysteistä tablettia (kalenteriläpipainopakkauksissa)
EU/1/09/545/006 28 kalvopäällysteistä tablettia (kalenteriläpipainopakkauksissa)
EU/1/09/545/007 56 kalvopäällysteistä tablettia (kalenteriläpipainopakkauksissa)
EU/1/09/545/008 98 kalvopäällysteistä tablettia (kalenteriläpipainopakkauksissa)
EU/1/09/545/009 30x1 (yksittäispakattua) kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/545/010 90x1 (yksittäispakattua) kalvopäällysteistä tablettia

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 1. lokakuuta 2009
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 18. heinäkuuta 2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT
EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTELUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Ruotsi

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield
Cheshire
SK10 2NA
Iso-Britannia

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaisten turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Onglyza 2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
saksagliptiini

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 2,5 mg saksagliptiinia (hydrokloridina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
30x1 kalvopäällysteistä tablettia
90x1 kalvopäällysteistä tablettia
98 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/545/011 14 kalvopäällysteistä tablettia (kalenteriläpipainopakkauksissa)
EU/1/09/545/012 28 kalvopäällysteistä tablettia (kalenteriläpipainopakkauksissa)
EU/1/09/545/013 98 kalvopäällysteistä tablettia (kalenteriläpipainopakkauksissa)
EU/1/09/545/014 30x1 (yksittäispakattua) kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/545/015 90x1 (yksittäispakattua) kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

onglyza 2,5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS (PERFOROITU/EI-PERFOROITU)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Onglyza 2,5 mg tabletit
saksagliptiini

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

AstraZeneca AB

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

KALENTERILÄPIPAINOPAKKAUS (EI-PERFOROITU)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Onglyza 2,5 mg tabletit
saksagliptiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

AstraZeneca AB

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Maanantai Tiistai Keskiviikko Torstai Perjantai Lauantai Sunnuntai

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Onglyza 5 mg kalvopäällysteiset tabletit
saksagliptiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg saksagliptiinia (hydrokloridina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia
90 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
98 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/545/001 14 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/545/002 28 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/545/003 56 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/545/004 98 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/545/005 14 kalvopäällysteistä tablettia (kalenteriläpipainopakkauksissa)
EU/1/09/545/006 28 kalvopäällysteistä tablettia (kalenteriläpipainopakkauksissa)
EU/1/09/545/007 56 kalvopäällysteistä tablettia (kalenteriläpipainopakkauksissa)
EU/1/09/545/008 98 kalvopäällysteistä tablettia (kalenteriläpipainopakkauksissa)
EU/1/09/545/009 30x1 (yksittäispakattua) kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/545/010 90x1 (yksittäispakattua) kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

onglyza 5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS (PERFOROITU/EI-PERFOROITU)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Onglyza 5 mg tabletit
saksagliptiini

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

AstraZeneca AB

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

KALENTERILÄPIPAINOPAKKAUS (EI-PERFOROITU)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Onglyza 5 mg tabletit
saksagliptiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

AstraZeneca AB

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Maanantai Tiistai Keskiviikko Torstai Perjantai Lauantai Sunnuntai

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Onglyza 2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit saksagliptiini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Onglyza on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Onglyzaa
3. Miten Onglyzaa otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Onglyzan säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Onglyza on ja mihin sitä käytetään

Onglyza sisältää vaikuttavana aineena saksagliptiinia, joka kuuluu suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden ryhmään. Ne auttavat alentamaan veren sokeripitoisuutta.

Onglyzaa käytetään vähintään 18-vuotiaille aikuispotilaille tyypin 2 diabeteksen hoidossa, jos diabetesta ei saada riittävästi hallintaan yhdellä suun kautta otettavalla diabeteslääkkeellä, dieetillä ja liikunnalla. Onglyzaa käytetään yksinään tai yhdessä insuliinin tai muiden diabeteslääkkeiden kanssa.

On tärkeää noudattaa lääkäriltä tai hoitajalta saatuja dieetti- ja liikuntaohjeita.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Onglyzaa

Älä ota Onglyzaa

- jos olet allerginen saksagliptiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos jokin muu samantyyppinen diabeteslääke on aiheuttanut sinulle vakavan allergisen reaktion. Ks. kohta 4.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Onglyzaa,

- jos käytät insuliinia. Onglyzaa ei pidä käyttää korvaamaan insuliinia.
- jos sinulla on tyypin I diabetes (kehosi ei tuota lainkaan insuliinia) tai diabeettinen ketoasidoosi (diabeteksen komplikaatio, johon liittyy korkea verensokeripitoisuus, nopea painon lasku, pahoinvointi tai oksentelu). Onglyzaa ei tule käyttää näiden tilojen hoitoon.
- jos sinulla on tai on ollut haimasairaus
- jos otat joko insuliinia tai sulfonyyliureadiabeteslääkettä samanaikaisesti Onglyzan kanssa. Tällöin lääkäri voi haluta pienentää insuliinin tai sulfonyyliurealääkkeen annosta matalan verensokeripitoisuuden välttämiseksi.
- jos sinulla on jokin sairaus, joka heikentää vastustuskykyäsi infektioita vastaan (esim. AIDS), tai käytät elinsiirron jälkeen vastustuskykyä alentavia lääkkeitä.

- jos sairastat sydämen vajaatoimintaa tai sinulla on muita sydämen vajaatoiminnan kehittymisen riskitekijöitä, kuten munuaissairaus. Lääkäri kertoo sinulle sydämen vajaatoiminnan merkeistä ja oireista. Sinun on otettava yhteyttä lääkäriin, apteekkihenkilökuntaan tai hoitajaan välittömästi, jos havaitset jonkin näistä oireista. Oireita voivat olla, näihin kuitenkin rajoittumatta, lisääntynyt hengenahdistus, nopea painonnousu ja jalkojen (jalkaterien) turvotus.
- jos sinulla on munuaisten vajaatoiminta, lääkäri päättää tarvitsetko pienemmän Onglyza-annoksen. Jos käyt hemodialyysissä, Onglyzan käyttöä ei suositella.
- jos sinulla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta. Jos sinulla on vaikea maksan vajaatoiminta, tällöin Onglyzaa ei suositella.

Diabeettiset ihomuutokset ovat diabeteksen yleisiä lisätauteja eli komplikaatiota. Ihottumaa on kuvattu esiintyneen käytettäessä Onglyzaa (ks. kohta 4) ja tiettyjä saman luokan diabeteslääkkeitä kuin Onglyza. Sinua neuvotaan seuraamaan lääkärin tai hoitajan antamia ohjeita ihon ja jalkojen hoidosta. Ota yhteyttä lääkäriin, jos ihollesi muodostuu rakkuloita, sillä se saattaa olla rakkulaiseksi pemfigoidiksi kutsutun taudin oire. Lääkäri saattaa pyytää sinua lopettamaan Onglyza-valmisteen käytön.

Lapset ja nuoret

Onglyzaa ei suositella alle 18-vuotialle lapsille ja nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Onglyza

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Kerro erityisesti, jos käytät seuraavia vaikuttavia aineita sisältäviä lääkkeitä:

- Karbamatsepiini, fenobarbitaali tai fenytoiini. Näitä saatetaan käyttää kouristusten estoon tai pitkittyneen kivun hoitoon.
- Deksametasoni - steroidilääke. Sitä voidaan käyttää kehon eri osien ja elinten tulehduksellisten tilojen hoitoon.
- Rifampisiini. Antibiootti, jota käytetään tulehdusten, kuten tuberkuloosin hoitoon.
- Ketokonatsoli. Tätä voidaan käyttää sieni-infektioiden hoitoon.
- Diltiatseemi. Sitä käytetään alentamaan verenpainetta.

Raskaus ja imetys

Kerro lääkärillesi ennen Onglyzan käyttöä, jos olet raskaana tai suunnittelet tulevasi raskaaksi. Onglyzaa ei pidä käyttää raskauden aikana.

Keskustele lääkärin kanssa, jos haluat käyttää tätä lääkettä imetyksen aikana. Ei tiedetä, kulkeutuuko Onglyza rintamaitoon. Älä käytä tätä lääkettä, jos imetät tai aiot imettää.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Jos sinua huimaa käyttäessäsi Onglyzaa, älä aja tai käytä työkaluja tai koneita. Hypoglykemia saattaa vaikuttaa kykyysi ajaa autoa tai käyttää työkaluja tai koneita turvallisesti ja tämän lääkkeen käyttöön liittyy hypoglykemian riski, kun sitä otetaan yhdessä lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään aiheuttavan hypoglykemiaa, kuten insuliini ja sulfonyyliureat.

Onglyza sisältää laktoosia

Tabletit sisältävät laktoosia (maitosokeria). Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Onglyza sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia alle 1 mmol (23 mg) per annos, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Onglyzaa otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suosittelun Onglyza-annos on 5 mg kerran vuorokaudessa.

Jos sinulla on munuaisten vajaatoiminta, lääkäri voi määrätä sinulle pienemmän annoksen. Normaalisti se on yksi 2,5 mg:n tabletti kerran vuorokaudessa.

Lääkäri saattaa määrätä Onglyzaa ainoana lääkkeenä tai yhdessä insuliinin tai jonkin muun diabeteslääkkeen kanssa. Jos tämä koskee sinua, muista ottaa myös tämä toinen lääke lääkärin ohjeiden mukaisesti saadaksesi parhaimman hoitotuloksen.

Onglyzan ottaminen

Tabletteja ei saa halkaista tai jakaa. Niele tabletti kokonaisena veden kera. Voit ottaa tabletin joko ruoan kanssa tai ilman. Tabletti voidaan ottaa mihin aikaan tahansa päivästä. Yritä ottaa tabletti kuitenkin aina samaan aikaan joka päivä. Tämä helpottaa sinua muistamaan tabletin oton.

Jos otat enemmän Onglyzaa kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän tabletteja kuin sinun pitäisi, ota välittömästi yhteys lääkäriin.

Jos unohdat ottaa Onglyzaa

- Jos unohdat ottaa Onglyza-annoksen, ota se niin pian kuin muistat. Jos kuitenkin seuraavan lääkeannoksen ottamisen aika on lähellä, jätä unohtunut annos ottamatta.
- Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi tabletin. Älä koskaan ota kahta annosta samana päivänä.

Jos lopetat Onglyzan käytön

Jatka Onglyzan ottamista, kunnes lääkäri kehottaa sinua lopettamaan lääkkeen käytön. Tämä auttaa sokeritasapainosi hallinnassa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jotkin oireet vaativat välitöntä yhteydenottoa lääkäriin:

Lopeta Onglyzan käyttö ja ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos seuraavia matalaan verensokeriin (hypoglykemia) liittyviä oireita esiintyy: vapina, hikoilu, ahdistuneisuus, näköhäiriöt, kihelmöinti huulissa, kalpeus, mielialan vaihtelut, epämääräiset oireet tai sekavuus. Näitä oireita esiintyy hyvin yleisesti (yli 1 henkilöllä kymmenestä).

Vakavan allergisen reaktion oireita (ilmenee harvoin, alle 1 henkilöllä tuhannesta) voivat olla seuraavat:

- ihottuma
- ihosta kohoava, punoittava nokkosihottuma
- kasvojen, huulten, kielen tai nielun turvotus, joka voi aiheuttaa hengitys- tai nielemisvaikeuksia.

Jos sinulla on näitä oireita, lopeta Onglyzan käyttö ja ota heti yhteys lääkäriin tai sairaanhoitajaan. Lääkäri saattaa määrätä sinulle lääkkeen allergisen reaktion hoitoon ja jonkin muun diabeteslääkkeen.

Lopeta Onglyza-valmisteen käyttö ja käänny välittömästi lääkärin puoleen, jos huomaat jonkin seuraavista vakavista haittavaikutuksista:

- voimakas ja pitkittynyt vatsakipu (mahan alueella), joka voi ulottua selkään, sekä pahoinvointi ja oksentelu, koska ne voivat olla merkkejä haiman tulehtumisesta (haimatulehduksesta).

Ota yhteys lääkäriin, jos havaitset seuraavan haittavaikutuksen:

- Vaikea nivelkipu.

Joillakin potilailla on esiintynyt seuraavia haittavaikutuksia Onglyzan ja metformiinin käytön yhteydessä:

- Yleiset (1-10 käyttäjällä sadasta): rintakehän yläosan ja keuhkojen infektiot, virtsatietulehdus, maha- tai suolitulehdus, joka aiheutuu tavallisesti infektiosta (gastroenteriitti), nenän sivuonteloiden tulehdus, johon liittyy kivun ja paineen tunnetta poskien tai silmien takana (poskiontelontulehdus), nenä- tai nielutulehdus (nasofaryngiitti, jossa oireisiin saattaa liittyä nuhakuume tai kurkkukipu), päänsärky, lihaskipu (myalgia), oksentelu, vatsatulehdus (gastriitti), vatsakipu ja aterianjälkeiset vatsavaivat (dyspepsia).
- Melko harvinaiset (1-10 käyttäjällä tuhannesta): nivelkipu (artralgia), vaikeudet erektion saamisessa ja sen ylläpitämisessä (erektiohäiriö).

Joillakin potilailla on esiintynyt seuraavia haittavaikutuksia Onglyzan ja sulfonyyliurean käytön yhteydessä:

- Hyvin yleiset: matala verensokeripitoisuus (hypoglykemia).
- Yleiset: rintakehän yläosan ja keuhkojen infektiot, virtsatietulehdus, maha- tai suolitulehdus, joka aiheutuu tavallisesti infektiosta (gastroenteriitti), nenän sivuonteloiden tulehdus, johon liittyy kivun ja paineen tunnetta poskien tai silmien takana (poskiontelontulehdus), päänsärky, vatsakipu ja oksentelu.
- Melko harvinaiset: väsymys, epänormaalit rasva-arvot (dyslipidemia, hypertriglyseridemia).

Joillakin potilailla on esiintynyt seuraavia haittavaikutuksia Onglyzan ja tiatsolidiinidionin käytön yhteydessä:

- Yleiset: rintakehän yläosan ja keuhkojen infektiot, virtsatietulehdus, maha- tai suolitulehdus, joka aiheutuu tavallisesti infektiosta (gastroenteriitti), nenän sivuonteloiden tulehdus, johon liittyy kivun ja paineen tunnetta poskien tai silmien takana (poskiontelontulehdus), päänsärky, oksentelu, vatsakipu ja käsien, nilkkojen tai jalkojen turvotus (perifeerinen edeema).

Joillakin Onglyzaa yhdessä metformiinin ja sulfonyyliurean kanssa käyttäneillä potilailla on esiintynyt seuraavia haittavaikutuksia:

- Yleiset: heitehuimaus, väsymys, vatsakipu ja ilmavaivat.

Joillakin pelkästään Onglyzaa käyttäneillä potilailla on esiintynyt lisäksi haittavaikutuksena:

- Yleiset: heitehuimaus, ripuli ja vatsakipu.

Joillakin potilailla on esiintynyt seuraavia haittavaikutuksia käytettäessä Onglyzaa yksin tai yhdistelmähoitona:

- Tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin): ummetus, ihon rakkulainen pemfigoidi.

Joillakin potilailla on esiintynyt verikokeissa tietyn valkosolutyypin (lymfosyytti) määrän vähenemistä, kun Onglyzaa käytettiin ainoana lääkkeenä tai yhdistelmähoidon osana.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen

ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Onglyzan säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä läpipainopakkauksessa ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat pakkauksessa olevan vaurioita tai pakkaukseen on kajottu.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Onglyza sisältää

- Vaikuttava aine on saksagliptiini. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 2,5 mg saksagliptiinia (hydrokloridina).
- Muut aineet ovat:
 - Tablettidyn: laktoosimonohydraatti, mikrokiteinen selluloosa (E460i), kroskarmelloosinatrium (E468), magnesiumstearaatti.
 - Kalvopäällyste: polyvinyylialkoholi, makrogoli 3350, titaanidioksidi (E171); talkki (E553b) ja keltainen rautaoksidi (E172).
 - Painomuste: sellakka, indigokarmiini alumiinilakka (E132).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

- Kalvopäällysteiset 2,5 mg:n tabletit ovat vaaleankeltaisia, kaksoiskuperia, pyöreitä tabletteja. Tablettien toisella puolella on sinisellä musteella tehty merkintä "2,5" ja toisella puolella merkintä "4214".
- Tablettiläpipainopakkauksissa.
- 2,5 mg:n tablettien pakkauskoot: 14, 28 ja 98 kalvopäällysteistä tablettia ei-perforoiduissa kalenteriläpipainopakkauksissa ja 30 x 1 ja 90 x 1 kalvopäällysteistä tablettia perforoiduissa kerta-annosläpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

Valmistaja

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Ruotsi

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield
Cheshire
SK10 2NA
Iso-Britannia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 (2) 44 55 000

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC
Tel: +353 1609 7100

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Onglyza 5 mg kalvopäällysteiset tabletit saksagliptiini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Onglyza on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Onglyzaa
3. Miten Onglyzaa otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Onglyzan säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Onglyza on ja mihin sitä käytetään

Onglyza sisältää vaikuttavana aineena saksagliptiinia, joka kuuluu suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden ryhmään. Ne auttavat alentamaan veren sokeripitoisuutta.

Onglyzaa käytetään vähintään 18-vuotiaille aikuispotilaille tyypin 2 diabeteksen hoidossa, jos diabetesta ei saada riittävästi hallintaan yhdellä suun kautta otettavalla diabeteslääkkeellä, dieetillä ja liikunnalla. Onglyzaa käytetään yksinään tai yhdessä insuliinin tai muiden diabeteslääkkeiden kanssa.

On tärkeää noudattaa lääkäriltä tai hoitajalta saatuja dieetti- ja liikuntaohjeita.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Onglyzaa

Älä ota Onglyzaa

- jos olet allerginen saksagliptiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos jokin muu samantyyppinen diabeteslääke on aiheuttanut sinulle vakavan allergisen reaktion. Ks. kohta 4.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Onglyzaa,

- jos käytät insuliinia. Onglyzaa ei pidä käyttää korvaamaan insuliinia.
- jos sinulla on tyypin I diabetes (kehosi ei tuota lainkaan insuliinia) tai diabeettinen ketoasidoosi (diabeteksen komplikaatio, johon liittyy korkea verensokeripitoisuus, nopea painon lasku, pahoinvointi tai oksentelu). Onglyzaa ei tule käyttää näiden tilojen hoitoon.
- jos sinulla on tai on ollut haimasairaus
- jos otat joko insuliinia tai sulfonyyliureadiabeteslääkettä samanaikaisesti Onglyzan kanssa. Tällöin lääkäri voi haluta pienentää insuliinin tai sulfonyyliurealääkkeen annosta matalan verensokeripitoisuuden välttämiseksi.
- jos sinulla on jokin sairaus, joka heikentää vastustuskykyäsi infektioita vastaan (esim. AIDS), tai käytät elinsiirron jälkeen vastustuskykyä alentavia lääkkeitä.

- jos sairastat sydämen vajaatoimintaa tai sinulla on muita sydämen vajaatoiminnan kehittymisen riskitekijöitä, kuten munuaissairaus. Lääkäri kertoo sinulle sydämen vajaatoiminnan merkeistä ja oireista. Sinun on otettava yhteyttä lääkäriin, apteekkihenkilökuntaan tai hoitajaan välittömästi, jos havaitset jonkin näistä oireista. Oireita voivat olla, näihin kuitenkin rajoittumatta, lisääntynyt hengenahdistus, nopea painonnousu ja jalkojen (jalkaterien) turvotus.
- jos sinulla on munuaisten vajaatoiminta, lääkäri päättää tarvitsetko pienemmän Onglyza-annoksen. Jos käyt hemodialyysissä, Onglyzan käyttöä ei suositella.
- jos sinulla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta. Jos sinulla on vaikea maksan vajaatoiminta, tällöin Onglyzaa ei suositella.

Diabeettiset ihomuutokset ovat diabeteksen yleisiä lisätauteja eli komplikaatiota. Ihottumaa on kuvattu esiintyneen käytettäessä Onglyzaa (ks. kohta 4) ja tiettyjä saman luokan diabeteslääkkeitä kuin Onglyza. Sinua neuvotaan seuraamaan lääkärin tai hoitajan antamia ohjeita ihon ja jalkojen hoidosta. Ota yhteyttä lääkäriin, jos ihollesi muodostuu rakkuloita, sillä se saattaa olla rakkulaiseksi pemfigoidiksi kutsutun taudin oire. Lääkäri saattaa pyytää sinua lopettamaan Onglyza-valmisteiden käytön.

Lapset ja nuoret

Onglyzaa ei suositella alle 18-vuotiaalle lapsille ja nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Onglyza

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Kerro erityisesti, jos käytät seuraavia vaikuttavia aineita sisältäviä lääkkeitä:

- Karbamatsepiini, fenobarbitaali tai fenytoiini. Näitä saatetaan käyttää kouristusten estoon tai pitkittyneen kivun hoitoon.
- Deksametasoni - steroidilääke. Sitä voidaan käyttää kehon eri osien ja elinten tulehduksellisten tilojen hoitoon.
- Rifampisiini. Antibiootti, jota käytetään tulehdusten, kuten tuberkuloosin hoitoon.
- Ketokonatsoli. Tätä voidaan käyttää sieni-infektioiden hoitoon.
- Diltiatseemi. Sitä käytetään alentamaan verenpainetta.

Raskaus ja imetys

Kerro lääkärillesi ennen Onglyzan käyttöä, jos olet raskaana tai suunnittelet tulevasi raskaaksi. Onglyzaa ei pidä käyttää raskauden aikana.

Keskustele lääkärin kanssa, jos haluat käyttää tätä lääkettä imetyksen aikana. Ei tiedetä kulkeutuuko Onglyza rintamaitoon. Älä käytä tätä lääkettä, jos imetät tai aiot imettää.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Jos sinua huimaa käyttäessäsi Onglyzaa, älä aja tai käytä työkaluja tai koneita. Hypoglykemia saattaa vaikuttaa kykyysi ajaa autoa tai käyttää työkaluja tai koneita turvallisesti ja tämän lääkkeen käyttöön liittyy hypoglykemian riski, kun sitä otetaan yhdessä lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään aiheuttavan hypoglykemiaa, kuten insuliini ja sulfonyyliureat.

Onglyza sisältää laktoosia

Tabletit sisältävät laktoosia (maitosokeria). Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteiden ottamista.

Onglyza sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia alle 1 mmol (23 mg) per annos, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Onglyzaa otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkärilta tai apteekista, jos olet epävarma.

Suosittelun Onglyza-annos on yksi 5 mg:n tabletti kerran vuorokaudessa.

Jos sinulla on munuaisten vajaatoiminta, lääkäri voi määrätä sinulle pienemmän annoksen. Normaalisti se on yksi 2,5 mg:n tabletti kerran vuorokaudessa. Tätä annosta varten on olemassa oma tablettivahvuus.

Lääkäri saattaa määrätä Onglyzaa ainoana lääkkeenä tai yhdessä insuliinin tai jonkin muun diabeteslääkkeen kanssa. Jos tämä koskee sinua, muista ottaa myös tämä toinen lääke lääkärin ohjeiden mukaisesti saadaksesi parhaimman hoitotuloksen.

Onglyzan ottaminen

Tabletteja ei saa halkaista tai jakaa. Niele tabletti kokonaisuutena veden kera. Voit ottaa tabletin joko ruoan kanssa tai ilman. Tabletti voidaan ottaa mihin aikaan tahansa päivästä. Yritä ottaa tabletti kuitenkin aina samaan aikaan joka päivä. Tämä helpottaa sinua muistamaan tabletin oton.

Jos otat enemmän Onglyzaa kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän tabletteja kuin sinun pitäisi, ota välittömästi yhteys lääkäriin.

Jos unohdat ottaa Onglyzaa

- Jos unohdat ottaa Onglyza-annoksen, ota se niin pian kuin muistat. Jos kuitenkin seuraavan lääkeannoksen ottamisen aika on lähellä, jätä unohtunut annos ottamatta.
- Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi tabletin. Älä koskaan ota kahta annosta samana päivänä.

Jos lopetat Onglyzan käytön

Jatka Onglyzan ottamista, kunnes lääkäri kehottaa sinua lopettamaan lääkkeen käytön. Tämä auttaa sokeritasapainosi hallinnassa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jotkin oireet vaativat välitöntä yhteydenottoa lääkäriin:

Lopeta Onglyzan käyttö ja ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos seuraavia matalaan verensokeriin (hypoglykemia) liittyviä oireita esiintyy: vapina, hikoilu, ahdistuneisuus, näköhäiriöt, kiihelmäinti huulissa, kalpeus, mielialan vaihtelut, epämääräiset oireet tai sekavuus. Näitä oireita esiintyy hyvin yleisesti (yli 1 henkilöllä kymmenestä).

Vakavan allergisen reaktion oireita (ilmenee harvoin, alle 1 henkilöllä tuhannesta) voivat olla seuraavat:

- ihottuma
- ihosta kohoava, punoittava nokkosihottuma
- kasvojen, huulten, kielen tai nielun turvotus, joka voi aiheuttaa hengitys- tai nielemisvaikeuksia.

Jos sinulla on näitä oireita, lopeta Onglyzan käyttö ja ota heti yhteys lääkäriin tai sairaanhoitajaan. Lääkäri saattaa määrätä sinulle lääkkeen allergisen reaktion hoitoon ja jonkin muun diabeteslääkkeen.

Lopeta Onglyza-valmisteen käyttö ja käänny välittömästi lääkärin puoleen, jos huomaat jonkin seuraavista vakavista haittavaikutuksista:

- voimakas ja pitkittynyt vatsakipu (mahan alueella), joka voi ulottua selkään, sekä pahoinvointi ja oksentelu, koska ne voivat olla merkkejä haiman tulehtumisesta (haimatulehduksesta).

Ota yhteys lääkäriin, jos havaitset seuraavan haittavaikutuksen:

- Vaikea nivelkipu.

Joillakin potilailla on esiintynyt seuraavia haittavaikutuksia Onglyzan ja metformiinin käytön yhteydessä:

- Yleiset (1-10 käyttäjällä sadasta): rintakehän yläosan ja keuhkojen infektiot, virtsatietulehdus, maha- tai suolitulehdus, joka aiheutuu tavallisesti infektiosta (gastroenteriitti), nenän sivuonteloiden tulehdus, johon liittyy kivun ja paineen tunnetta poskien tai silmien takana (poskiontelontulehdus), nenä- tai nielutulehdus (nasofaryngiitti, jossa oireisiin saattaa liittyä nuhakuume tai kurkkukipu), päänsärky, lihaskipu (myalgia), oksentelu, vatsatulehdus (gastriitti), vatsakipu ja aterianjälkeiset vatsavaivat (dyspepsia).
- Melko harvinaiset (1-10 käyttäjällä tuhannesta): nivelkipu (artralgia), vaikeudet erektion saamisessa ja sen ylläpitämisessä (erektiohäiriö).

Joillakin potilailla on esiintynyt seuraavia haittavaikutuksia Onglyzan ja sulfonyyliurean käytön yhteydessä:

- Hyvin yleiset: matala verensokeripitoisuus (hypoglykemia).
- Yleiset: rintakehän yläosan ja keuhkojen infektiot, virtsatietulehdus, maha- tai suolitulehdus, joka aiheutuu tavallisesti infektiosta (gastroenteriitti), nenän sivuonteloiden tulehdus, johon liittyy kivun ja paineen tunnetta poskien tai silmien takana (poskiontelontulehdus), päänsärky, vatsakipu ja oksentelu.
- Melko harvinaiset: väsymys, epänormaalit rasva-arvot (dyslipidemia, hypertriglyseridemia).

Joillakin potilailla on esiintynyt seuraavia haittavaikutuksia Onglyzan ja tiatsolidiinidionin käytön yhteydessä:

- Yleiset: rintakehän yläosan ja keuhkojen infektiot, virtsatietulehdus, maha- tai suolitulehdus, joka aiheutuu tavallisesti infektiosta (gastroenteriitti), nenän sivuonteloiden tulehdus, johon liittyy kivun ja paineen tunnetta poskien tai silmien takana (poskiontelontulehdus), päänsärky, oksentelu, vatsakipu ja käsien, nilkkojen tai jalkojen turvotus (perifeerinen edeema).

Joillakin Onglyzaa yhdessä metformiinin ja sulfonyyliurean kanssa käyttäneillä potilailla on esiintynyt seuraavia haittavaikutuksia:

- Yleiset: heitehuimaus, väsymys, vatsakipu ja ilmavaivat.

Joillakin pelkästään Onglyzaa käyttäneillä potilailla on esiintynyt lisäksi haittavaikutuksena:

- Yleiset: heitehuimaus, ripuli ja vatsakipu.

Joillakin potilailla on esiintynyt seuraavia haittavaikutuksia käytettäessä Onglyzaa yksin tai yhdistelmähoitona:

- Tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin): ummetus, ihon rakkulainen pemfigoidi.

Joillakin potilailla on esiintynyt verikokeissa tietyn valkosolutyypin (lymfosyytti) määrän vähenemistä, kun Onglyzaa käytettiin ainoana lääkkeenä tai yhdistelmähoidon osana.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen

ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Onglyzan säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä läpipainopakkauksessa ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat pakkauksessa olevan vaurioita tai pakkaukseen on kajottu.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Onglyza sisältää

- Vaikuttava aine on saksagliptiini. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg saksagliptiinia (hydrokloridina).
- Muut aineet ovat:
 - Tablettiydin: laktoosimonohydraatti, mikrokiteinen selluloosa (E460i), kroskarmelloosinatrium (E468), magnesiumstearaatti.
 - Kalvopäällyste: polyvinyylialkoholi, makrogoli 3350, titaanidioksidi (E171); talkki (E553b) ja punainen rautaoksidi (E172).
 - Painomuste: sellakka, indigokarmiini alumiinilakka (E132).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

- 5 mg:n kalvopäällysteiset tabletit ovat vaaleanpunaisia, kaksoiskuperia ja pyöreitä. Sinisellä musteella on painettu toiselle puolelle "5" ja toiselle "4215".
- Tabletit ovat alumiiniläpipainopakkauksissa.
- 5 mg:n tablettien pakkauskoot ovat 14, 28, 56 ja 98 kalvopäällysteistä tablettia ei-perforoiduissa läpipainopakkauksissa ja ei-perforoidussa kalenteriläpipainopakkauksissa sekä lisäksi pakkauskoot 30 x 1 ja 90 x 1 kalvopäällysteistä tablettia perforoiduissa kerta-annosläpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

Valmistaja

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Ruotsi

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield
Cheshire
SK10 2NA
Iso-Britannia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 (2) 44 55 000

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC
Tel: +353 1609 7100

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.